



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification:</b> <b>C07C 229/12, A61P 29/00,</b> <b>C07F 9/38</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 00/59864</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 12 October 2000 (12.10.2000)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/FR00/00876 <b>(22) International Filing Date:</b> 06 April 2000 (06.04.2000) <b>(30) Priority Data:</b> 99/04271 06 April 1999 (06.04.1999) FR <b>(60) Parent Application or Grant</b> INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [/]; O. BIOPROJET [/]; O. DANVY, Denis [/]; O. MONTEIL, Thierry [/]; O. PLAQUEVENT, Jean-Christophe [/]; O. DUHAMEL, Pierre [/]; O. DUHAMEL, Lucette [/]; O. NOEL, Nadine [/]; O . GROS, Claude [/]; O. CHAMARD, Olivier [/]; O. SCHWARTZ, Jean-Charles [/]; O. LECOMTE, Jeanne- Marie [/]; O. PIETTRE, Serge [/]; O. DANVY, Denis [/]; O. MONTEIL, Thierry [/]; O. PLAQUEVENT, Jean- Christophe [/]; O. DUHAMEL, Pierre [/]; O. DUHAMEL, Lucette [/]; O. NOEL, Nadine [/]; O. GROS, Claude [/]; O. CHAMARD, Olivier [/]; O. SCHWARTZ, Jean-Charles [/]; O. LECOMTE, Jeanne-Marie [/]; O. PIETTRE, Serge [/]; O. MONCHENY, Michel ; O.		<b>Published</b>
<b>(54) Title: LTA<sub>4</sub> HYDROLASE INHIBITORS</b> <b>(54) Titre: INHIBITEURS DE LTA<sub>4</sub> HYDROLASE</b>  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns compounds inhibiting LTA<sub>4</sub> hydrolase of formula (I). The invention also concerns their therapeutic, in particular anti-inflammatory, applications.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>La présente invention concerne des composés inhibiteurs de la LTA<sub>4</sub> hydrolase, de formule (I). Elle concerne également leurs applications thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07C 229/12, C07F 9/38, A61P 29/00</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/59864</b>
			(43) Date de publication internationale: 12 octobre 2000 (12.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00876		avenue Germain Papillon, F-93600 Aulnay sous Bois (FR). SCHWARTZ, Jean-Charles [FR/FR]; 9, villa Seurat, F-75014 Paris (FR). LECOMTE, Jeanne-Marie [FR/FR]; 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR). PIETRE, Serge [FR/FR]; Manoir d'Aulage, F-76270 Saint Martin l'Hortier (FR).  (74) Mandataire: MONCHENY, Michel; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).  (81) Etats désignés: CA, JP, KR, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 6 avril 2000 (06.04.00)			
(30) Données relatives à la priorité: 99/04271 6 avril 1999 (06.04.99) FR			
(71) Déposants (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR). BIOPROJET [FR/FR]; 30, rue des Francs Bourgeois, F-75003 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DANVY, Denis [FR/FR]; 2, rue Haëmers, F-76190 Yvetot (FR). MONTEIL, Thierry [FR/FR]; 37, rue du bout d'aval, F-76690 Saint Georges sur Fontaine (FR). PLAQUEVENT, Jean-Christophe [FR/FR]; 18, rue André Malraux, F-76960 Notre-Dame de Bondeville (FR). DUHAMEL, Pierre [FR/FR]; 32, rue Jacques Boutrolle, F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR). DUHAMEL, Lucette [FR/FR]; 32, rue Jacques Boutrolle, F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR). NOEL, Nadine [FR/FR]; 87, rue des Tilleuls, F-68480 Moermach (FR). GROS, Claude [FR/FR]; 31, rue de Flers, F-75015 Paris (FR). CHAMARD, Olivier [FR/FR]; 1,		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: LTA <sub>4</sub> HYDROLASE INHIBITORS			
(54) Titre: INHIBITEURS DE LTA <sub>4</sub> HYDROLASE			
<div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  \text{R}^2 \text{---} (\text{CH}_2)_{n_2} \text{---} \text{Y} \text{---} \text{R}^1 \\    \\  \text{CH} \\    \\  \text{X} \text{---} (\text{CH}_2)_{n_1} \text{---} \text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_{n_3} \text{---} \text{Z} \\    \\  \text{R}^3  \end{array}  \quad (I)  </math> </div>			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns compounds inhibiting LTA<sub>4</sub> hydrolase of formula (I). The invention also concerns their therapeutic, in particular anti-inflammatory, applications.</p>			
(57) Abrégé			
<p>La présente invention concerne des composés inhibiteurs de la LTA<sub>4</sub> hydrolase, de formule (I). Elle concerne également leurs applications thérapeutiques, notamment anti-inflammatoires.</p>			

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Description**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

1

### INHIBITEURS DE LTA<sub>4</sub> HYDROLASE

10

La présente invention concerne des composés tels que définis ci-après, constituant une classe de médicaments présentant principalement une activité anti-inflammatoire et/ou agissant par inhibition de la LTA<sub>4</sub> (leucotriène A<sub>4</sub>) hydrolase, enzyme responsable de la biosynthèse du leucotriène LTB<sub>4</sub>, un médiateur pro-inflammatoire important.

15

Elle concerne encore de tels composés utiles sous forme de prodrogues.

20

Elle concerne également des procédés de préparation de ces composés.

25

La LTA<sub>4</sub> hydrolase (EC 3.3.2.6.) est une enzyme notamment présente dans les neutrophiles dont on a récemment montré que la séquence (Funck et coll., P.N.A.S., 1987, 89: 6677) s'apparentait à celle d'une métallopeptidase à zinc, l'aminopeptidase M (Malfroy et al., B.B.R.C., 1989, 161: 236). En accord avec la suggestion de Malfroy et coll., la LTA<sub>4</sub> hydrolase a été reconnue posséder un atome de zinc essentiel à son activité catalytique, une activité de type aminopeptidasique et une sensibilité à l'action de certains inhibiteurs de métallopeptidases (Heggstrom et coll., B.B.R.C., 1990, 173: 431 ; Minami et coll., B.B.R.C., 1990, 173: 620).

30

35

L'inhibition de la LTA<sub>4</sub> hydrolase est de nature à prévenir la formation de LTB<sub>4</sub>, un médiateur responsable de l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales et de leur chimiotactisme. Il paraît impliqué dans l'étiologie ou la symptomatologie d'une variété d'états inflammatoires et d'affections telles qu'arthrite rhumatoïde, inflammations chroniques de l'intestin, sclérose en plaques, goutte, psoriasis. Dans ces processus, le LTB<sub>4</sub> pourrait agir en synergie avec d'autres métabolites de l'acide arachidonique produits par la 5-lipoxygénase ou les cyclo-oxygénases dont l'inhibition est bien connue pour produire des effets anti-inflammatoires.

40

45

Certains composés inhibiteurs de la LTA<sub>4</sub> hydrolase ont été décrits, notamment dans les demandes de brevet WO 94/00420, WO 96/11192, WO 96/10999, WO 96/27585, WO 96/41625, WO 98/40354, WO 98/40364, WO 98/40370, WO 98/09943 et WO 98/43954.

50

55

5

2

L'objectif de la présente invention est de fournir de nouveaux composés susceptibles d'inhiber la LTA<sub>4</sub> hydrolase.

10

L'objectif de la présente invention est également de fournir des composés pouvant être utilisés comme médicaments.

5

A cette fin, l'invention a pour objet l'utilisation de composés de formule (I) telle que définie ci-dessous comme inhibiteur de l'activité de la LTA<sub>4</sub> hydrolase, notamment comme anti-inflammatoires.

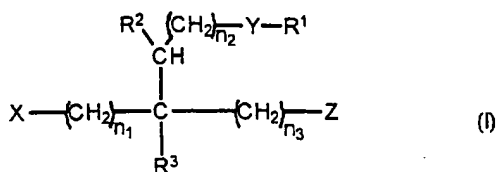
15

L'invention a aussi pour objet l'utilisation de ces composés de formule (I) sous forme de prodrogues.

20

Ces composés répondent à la formule (I) suivante :

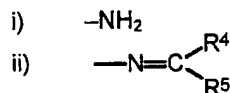
25



15 dans laquelle

— X est choisi parmi les groupes suivants :

30



— n<sub>1</sub> et n<sub>3</sub> sont égaux à 0 ou 1, avec (n<sub>1</sub>+n<sub>3</sub>) égal à 0 ou 1

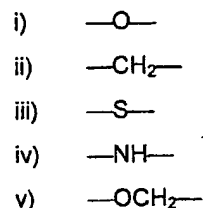
35

20 — n<sub>2</sub> varie de 0 à 10

— Y est choisi parmi les groupes suivants :

40

25



45

— R<sup>1</sup> est choisi parmi les groupes suivants :

50

30

- i) un atome d'hydrogène
- ii) un groupe alkyle inférieur
- iii) un groupe cycloalkyle
- iv) un groupe phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les

55

5

3

atomes d'halogène et les groupes  $\text{CF}_3$ , alkyle inférieur, alcoxy inférieur,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OPh}$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$  et  $\text{NHCOR}^6$ .

10

v) un groupe  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle

5

vi) un groupe anthracène

vii)  $-\text{A}^2-(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{A}^1$  où

15

$n_4$  varie de 0 à 4.

$\text{A}^1$  et  $\text{A}^2$  sont indépendamment choisis parmi les groupes

suivants :

20

10

a) cycloalkyle

b) phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes  $\text{CF}_3$ , alkyle inférieur et alcoxy inférieur,

25

15

c) 2-, 3- ou 4-pyridyle

d) 2- ou 3-thiényle

e) 2- ou 3-furyle

30

f) 2-, 3- ou 4-pipéridyle

g) cycloalcène

20

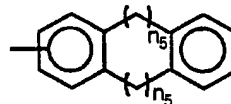
viii) un groupe 2-, 3- ou 4-pyridyle

35

ix) un groupe 2- ou 3-thiényle

x) un groupe 2- ou 3-furyle

xi)



40

25 — Z est choisi parmi les groupes suivants :

i)  $-\text{COOR}^7$

45

ii)

iii)

50

iv)

55

5

4

v)  $-\text{SO}_3\text{H}$  ;

10

vi)  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$ vii)  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{11}$ —  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

15

5

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène

20

iv) un groupe  $\text{CF}_3$ 

10

v) un atome d'halogène

25

—  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe  $\text{CF}_3$ , un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur et un groupe OH.

30

15

—  $n_5$  varie de 0 à 2—  $\text{R}^6$  représente un groupe alkyle inférieur

35

20

—  $\text{R}^7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe  $-(\text{CH}_2)_{n_6}-\text{Ph}$ ,  $n_6$  variant de 0 à 4 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe  $\text{CF}_3$ , un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou un groupe OH.

40

—  $\text{R}^8$  et  $\text{R}^9$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle, un groupe alkyle inférieur et un groupe acéthylthioalkylène inférieur.

45

25

—  $\text{R}^{10}$  représente un groupe alkyle inférieur, un groupe  $-(\text{CH}_2)_{n_7}-\text{Ph}$ ,  $n_7$  variant de 1 à 6 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe  $\text{CF}_3$ , un alkyl inférieur ou un alcoxy inférieur.

50

—  $\text{R}^{11}$  représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle.

30

55



5

5

10

Par groupe alkyle inférieur, on entend un groupe alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

15

Par groupe alcoxy inférieur, on entend un groupe alcoxy contenant une chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 4 atomes de carbone.

20

Par groupe cycloalkyle, on entend un cycle contenant de 5 à 7 atomes de carbone, de préférence 6 atomes de carbone, tels que le cyclopentane, cyclohexane ou cycloheptane.

Par groupe cycloalcène, on entend un cycle contenant de 5 à 7 atomes de carbone et contenant une double liaison, de préférence 6 atomes de carbone, tel que le cyclohexène.

25

Par groupe acétylthioalkylène inférieur on entend un groupe acétylthio à chaîne linéaire contenant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence 1 à 2 atomes de carbone.

30

Les atomes d'halogènes sont de préférence choisis parmi le chlore et le fluor.

L'invention comprend également les isomères des composés de formule (I) incluant les formes diastéréoisomères et énantiomères.

35

L'invention s'étend aussi aux sels thérapeutiquement acceptables de ces composés ainsi qu'aux sels de leurs isomères incluant les formes diastéréoisomères et énantiomères.

40

Par sels thérapeutiquement acceptables, on entend un sel n'altérant ni la structure chimique, ni les propriétés pharmacologiques des composés de la présente invention. De tels sels incluent les anions minéraux et organiques tels que le chlorhydrate, bromhydrate, acétate, trifluoroacétate, maléate, fumarate, oxalate, etc., bien connus dans la technique. Ces sels sont préparés de manière conventionnelle par neutralisation des composés de formule (I) avec l'acide désiré.

45

L'invention a également pour objet les composés de formule (I) en tant que tels, à l'exception :

50

55

5

6

( $\alpha$ ) des composés dans lesquels Z est un groupement de type COOR<sup>7</sup> et  $n_1=n_3=0$  et R<sup>2</sup>=H et R<sup>1</sup> est un groupe iv) de type phényl non substitué, ou mono ou polysubstitué, et dans lesquels  $n_2=1$ , et

10

( $\beta$ ) des composés suivants : l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, et l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque.

15

L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant au moins un tel composé.

20

10 Les inventeurs ont mis en évidence que les composés de formule (I) définie ci-dessus, ou leurs sels obtenus avec des acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables ou leurs stéréoisomères, possèdent une puissante activité inhibitrice de la LTA<sub>4</sub> hydrolase.

25

Les composés (I) présentent par ailleurs une bonne biodisponibilité et se sont révélés faiblement toxiques.

15

La présente invention décrit une série de composés capables d'inhiber puissamment la LTA<sub>4</sub> hydrolase.

30

Ces composés présentent en outre une activité biologique telle qu'indiquée ci-après qui leur confère un intérêt thérapeutique.

35

20 Selon un premier aspect de l'invention, un groupe préféré de composés de formule (I) précitée comprend ceux pour lesquels X représente NH<sub>2</sub> et/ou Z représente le groupe —COOR<sup>7</sup> avec R<sup>7</sup> représentant un atome d'hydrogène.

40

Dans ce groupe, les composés de formule (I) dans laquelle X est NH<sub>2</sub> et Z est COOH, sont plus particulièrement préférés.

25

Les composés de formule (I) pour lesquels R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène constituent également un sous-groupe particulièrement préféré selon l'invention.

45

R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont de préférence chacun un atome d'hydrogène.

50

30 Les composés de formule (I) avec R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> différent de l'hydrogène représente un autre sous-groupe selon l'invention.

55

Une sous-famille parmi les composés précités est formée par les composés pour lesquels  $n_1$  et  $n_3$  sont égaux à 0.

Une autre sous-famille est constituée par les composés pour lesquels  $n_1$  ou  $n_3$  est différent de 0.

Une sous-classe de composés selon l'invention est encore constituée par ceux pour lesquels  $n_2 = 0$ . Parmi ces composés Y représente de préférence —O—.

Une autre sous-classe est formée par les composés pour lesquels  $n_2$  varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5 et de manière plus particulièrement préférée pour les composés où  $n_2 = 3$ .

Une autre classe de composés selon l'invention est définie par ceux où  $n_2$  est supérieur à 5.

Du point de vue du symbole Y, les composés pour lesquels celui-ci représente un atome d'oxygène sont particulièrement préférés selon l'invention.

D'autres sous-familles peuvent être définies selon que Y représente —CH<sub>2</sub>—, un atome de soufre, un motif —NH— ou —OCH<sub>2</sub>—.

R<sup>1</sup> est choisi de préférence parmi un groupe phényle non substitué ou substitué, plus préférentiellement monosubstitué par un des substituants précités.

Lorsque R<sup>1</sup> symbolise un groupe phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, OPh et OCH<sub>2</sub>Ph.

Les composés pour lesquels R<sup>1</sup> est un groupe phényle mono ou polysubstitué par un groupe OPh constituent une sous-famille préférée selon l'invention.

Lorsque R<sup>1</sup> représente un motif —A<sup>2</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>4</sub></sub>—A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> est plus préférentiellement un groupe phényle, de préférence non-substitué.

Parmi ces composés,  $n_4$  est de préférence égal à 0 ou 1 et A<sup>1</sup> est choisi préférentiellement parmi un groupe phényle, cycloalkyle et cycloalcène.

R<sup>1</sup> représentant un motif A<sup>2</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>4</sub></sub>—A<sup>1</sup> est de préférence un groupe phényle substitué par un groupe Ph, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-cycloalkyle ou CH<sub>2</sub>-cycloalcène, plus préférentiellement CH<sub>2</sub>Ph ou CH<sub>2</sub>-cycloalkyle.

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

5

8

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels  $R^1$  est un groupe cycloalkyle.

10

Les composés (I) avec  $R^1$  représentant un groupe  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle, ou un groupe anthracène forment encore une autre sous-famille.

5

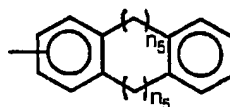
15

Un autre groupe de composés selon l'invention comprend les composés (I) avec  $R^1$  représentant un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiényle et 2- ou 3-furyle.

Les composés (I) avec  $R^1$  représentant

20

10



forment aussi un autre sous-groupe selon l'invention.

25

Pour toutes les sous-familles mentionnées ci-dessus, les substituants non précisés peuvent varier selon leurs définitions générales respectives.

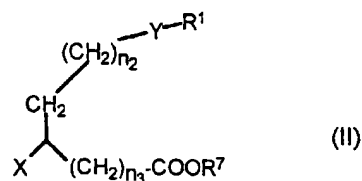
15

30

Un groupe particulièrement préféré de composés selon l'invention est constitué des composés répondant à la formule (II) suivante :

35

20



dans laquelle X,  $n_2$ ,  $n_3$ , Y,  $R^1$  et  $R^7$  ont la signification précédente.

40

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (II).

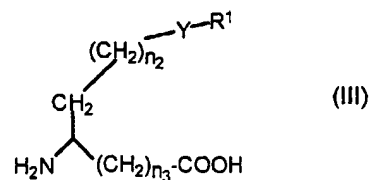
25

45

Un groupe encore plus particulièrement préféré comprend les composés répondant à la formule (III) suivante :

50

30



dans laquelle  $n_2$ ,  $n_3$ , Y et  $R^1$  ont la signification précédemment indiquée.

55

5

9

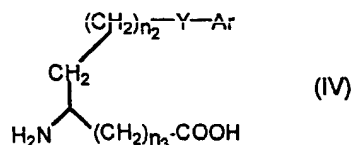
Les choix particuliers mentionnés pour les composés de formule (I) du point de vue des symboles Y et R<sup>1</sup> s'appliquent également aux composés de formules (III).

10

Parmi ces composés, ceux répondant à la formule (IV) suivante :

5

15



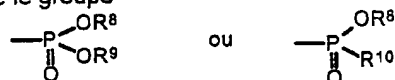
20

où Y, n<sub>2</sub> et n<sub>3</sub> ont la signification donnée précédemment et Ar symbolise le groupe R<sup>1</sup> représentant un groupe phényle (v) éventuellement substitué tel que défini précédemment ou R<sup>1</sup> représentant un groupe (vii) -A<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>4</sub></sub>-A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini précédemment, sont particulièrement préférés.

25

Selon un second aspect de l'invention, un groupe préféré de composés de formule (I) précitée comprend ceux pour lesquels X représente NH<sub>2</sub> et/ou Z représente le groupe

30



35

R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> étant un atome d'hydrogène, et R<sup>10</sup> ayant la signification précitée.

Dans ce groupe, les composés de formule (I) dans laquelle X est NH<sub>2</sub> et Z est  $\text{---P(=O)(OH)}_2$ , sont plus particulièrement préférés.

40

Les composés de formule (I) pour lesquels R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène constituent également un sous-groupe particulièrement préféré selon l'invention.

25

R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont de préférence chacun un atome d'hydrogène.

45

Les composés de formule (I) avec R<sup>2</sup> et/ou R<sup>3</sup> différent de l'hydrogène représente un autre sous-groupe selon l'invention.

Une sous-famille parmi les composés précités est formée par les composés pour lesquels n<sub>1</sub> et n<sub>3</sub> sont égaux à 0.

50

Une autre sous-famille est constituée par les composés pour lesquels n<sub>1</sub> et/ou n<sub>3</sub> sont différents de 0.

55

5

10

10

Une sous-classe de composés selon l'invention est encore constituée par ceux pour lesquels  $n_2 = 0$ . Parmi ces composés Y représente de préférence —O—.

15

Une autre sous-classe est formée par les composés pour lesquels  $n_2$  varie de 1 à 5, de préférence de 2 à 5 et de manière plus particulièrement préférée pour les composés où  $n_2 = 3$ .

20

Une autre classe de composés selon l'invention est définie par ceux où  $n_2$  est supérieur à 5.

Du point de vue du symbole Y, les composés pour lesquels celui-ci représente un atome d'oxygène sont particulièrement préférés selon l'invention.

25

D'autres sous-familles peuvent être définies selon que Y représente —CH<sub>2</sub>—, un atome de soufre, un motif —NH— ou —OCH<sub>2</sub>—.

30

R<sup>1</sup> est choisi de préférence parmi un groupe phényle non substitué ou substitué, plus préférentiellement monosubstitué par un des substituants précités.

35

Lorsque R<sup>1</sup> symbolise un groupe phényle substitué, le ou les substituants sont de préférence choisis parmi les atomes d'halogènes, les groupes CF<sub>3</sub>, alkyles inférieur, alcoxy inférieur, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, OPh, OCH<sub>2</sub>Ph et NHCOR<sup>6</sup>.

40

Les composés pour lesquels R<sup>1</sup> est un groupe phényle mono ou polysubstitué par des atomes d'halogènes ou groupes alcoxy inférieur constituent une autre sous-famille selon l'invention.

Lorsque R<sup>1</sup> représente un motif —A<sup>2</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>4</sub></sub>—A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> est plus préférentiellement un groupe phényle, de préférence non-substitué.

45

Parmi ces composés, n<sub>4</sub> est de préférence égal à 0 ou 1 et A<sup>1</sup> est de préférence un groupe phényle.

R<sup>1</sup> représentant un motif —A<sup>2</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>4</sub></sub>—A<sup>1</sup> est de préférence un groupe phényle substitué par un groupe Ph ou CH<sub>2</sub>Ph, plus préférentiellement CH<sub>2</sub>Ph.

50

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

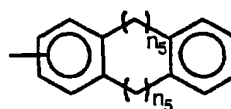
55

Une autre sous-famille comprend les composés (I) pour lesquels  $R^1$  est un groupe cycloalkyle.

Les composés (I) avec  $R^1$  représentant un groupe  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle, ou un groupe anthracène forment encore une autre sous-famille.

Un autre groupe de composés selon l'invention comprend les composés (I) avec  $R^1$  représentant un groupe 2-, 3 ou 4-pyridyle, 2- ou 3-thiényl et 2- ou 3-furyl.

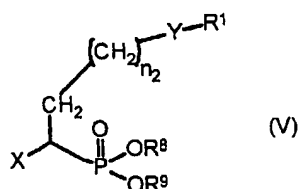
Les composés (I) avec  $R^1$  représentant



forment aussi un autre sous-groupe selon l'invention.

Pour toutes les sous-familles mentionnées ci-dessus, les substituants non précisés peuvent varier selon leurs définitions générales respectives.

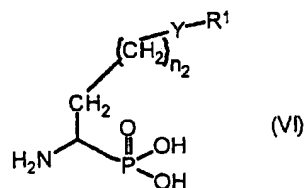
Un groupe particulièrement préféré de composés selon l'invention est constitué des composés répondant à la formule (V) suivante :



dans laquelle  $X$ ,  $n_2$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^8$  et  $R^9$  ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (V).

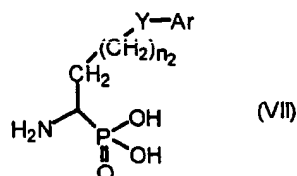
Un groupe encore plus particulièrement préféré comprend les composés répondant à la formule (VI) suivante :



dans laquelle  $n_2$ ,  $Y$  et  $R^1$  ont la signification précédemment indiquée.

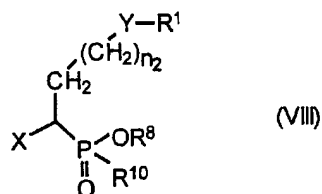
Les choix particuliers mentionnés pour les composés de formule (I) du point de vue des symboles Y et R<sup>1</sup> s'appliquent également aux composés de formules (VI).

Parmi ces composés, ceux répondant à la formule (VII) suivante :



où Y et n<sub>2</sub> sont tels que définis précédemment, et Ar symbolise R<sup>1</sup> représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini précédemment ou R<sup>1</sup> représentant un groupe vii) -A<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>4</sub></sub>-A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini précédemment, sont particulièrement préférés.

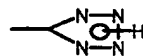
Un autre groupe de composés selon le second aspect de la présente invention, comprend les composés répondant à la formule (VIII) suivante :



où X, Y, n<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> et R<sup>10</sup> ont la signification précédente.

Les préférences indiquées précédemment pour les composés de formule (I) s'appliquent également à ceux de formule (VIII).

Un troisième aspect de l'invention, concerne plus particulièrement les composés de formule (I) où Z représente le groupe



Un quatrième aspect de l'invention, est plus particulièrement relatif aux composés de formule (I) où Z représente un groupe -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup> ou -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>.



5

13

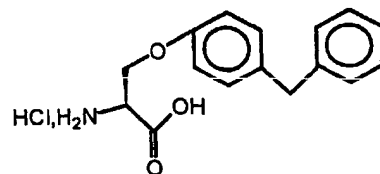
Parmi les composés de la présente invention sont particulièrement préférés les :

10

- 1) Chlorhydrate de la -(S)-O-4-benzyl phénoxy sérine

5

15



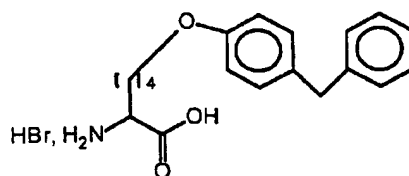
20

10 hexanoïque

- 2) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 benzyl phénoxy)

25

15



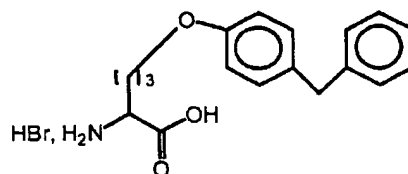
30

pentanoïque

- 3) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4 benzyl phénoxy)

20

35

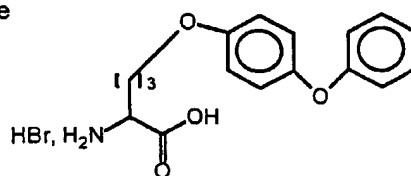


40

25

- 4) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4-phénoxy-phénoxy) pentanoïque

45

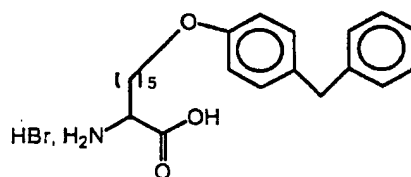


50

30 heptanoïque

- 5) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)

55



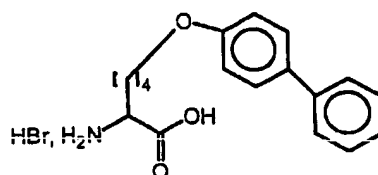
5

14

6) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phényl-phénoxy)-hexanoïque

10

5

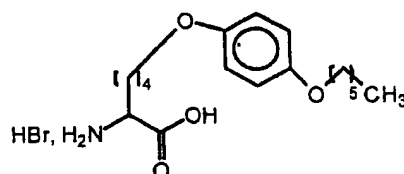


15

7) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-hexyloxyphénoxy)-hexanoïque

20

10



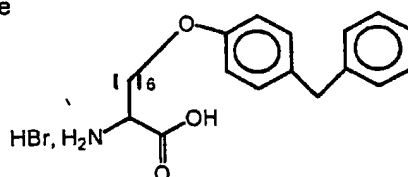
25

15

8) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-8-(4-benzylphénoxy)-octanoïque

30

20

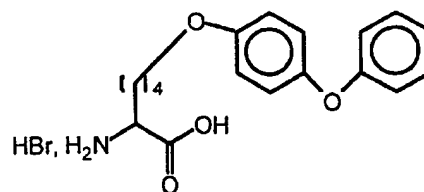


35

9) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phénoxyphénoxy)-hexanoïque

40

25

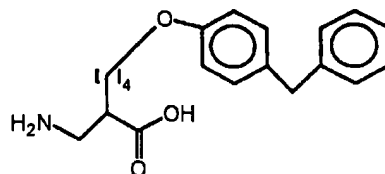


45

10) Acide 2-(RS)-aminométhyl-6-(4-benzylphénoxy)-hexanoïque

50

30



55

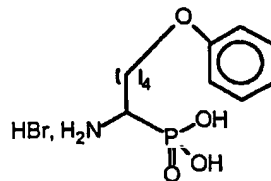
5

15

11) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(phénoxy)-pentyl-  
phosphonique

10

5

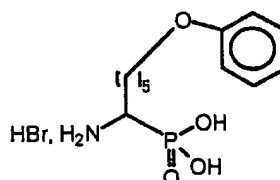


15

12) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-6-(phénoxy)-hexyl-  
phosphonique

20

10



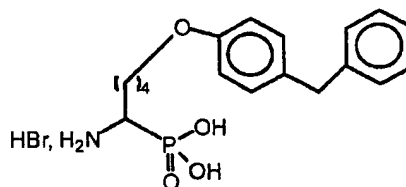
25

15

13) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(4-benzyl-  
phénoxy)-pentyl-phosphonique

30

20

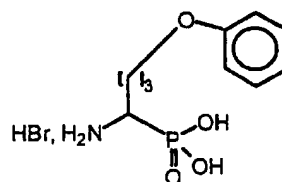


35

14) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-4-(phénoxy)-butyl-  
phosphonique

40

25

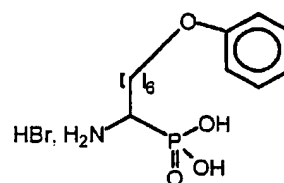


45

30

15) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-7-(phénoxy)-heptyl-  
phosphonique

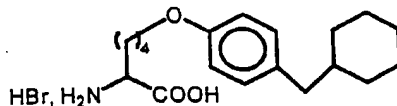
50



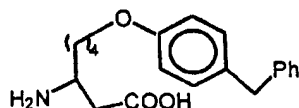
55

16

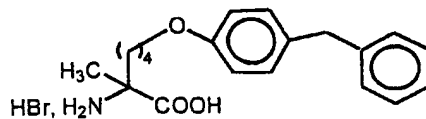
16) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 cyclohexylméthyl-phénoxy)-hexanoïque



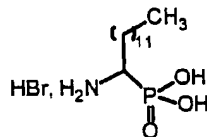
17) Acide 3-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)-heptanoïque



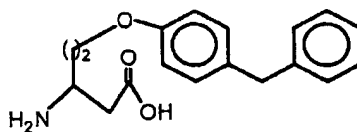
18) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-2-méthyl-6(4-benzyl-phénoxy)hexanoïque



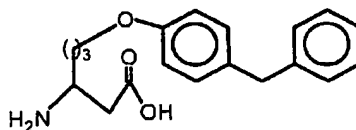
19) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-tridécanyl phosphonique



20) Acide 3-(RS)-amino-5-(4-benzyl-phénoxy)-pentanoïque

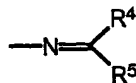


21) Acide 3-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque



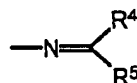
Les composés de formule (I) ou (II) telle que précédemment définie avec X représentant  $\text{NH}_2$  et  $\text{R}^7$  différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (II) telle que précédemment définie avec X représentant



$\text{R}^7$  étant un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (II) telles que précédemment définie avec X représentant

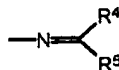


et  $\text{R}^7$  différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie avec X représentant  $\text{NH}_2$  et  $\text{R}^8$  et  $\text{R}^9$  différents d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

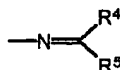
Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est  $\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^8$  est l'hydrogène et  $\text{R}^9$  est différent d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est



et  $\text{R}^8$  et  $\text{R}^9$  sont différents d'un atome d'hydrogène constituent des prodrogues.

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment définie où X est



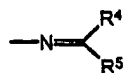
et  $\text{R}^8$  et  $\text{R}^9$  sont l'hydrogène constituent des prodrogues.

5

18

Les composés de formule (I) ou (V) telle que précédemment  
définie où X est

10



5

et R<sup>8</sup> est l'hydrogène et R<sup>9</sup> différent d'un atome d'hydrogène constituant des  
prodrogues.

15

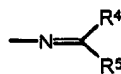
Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment  
définie où X est NH<sub>2</sub> et R<sup>8</sup> est différent d'un atome d'hydrogène constitue des  
prodrogues.

20

10

Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment  
définie où X est

25



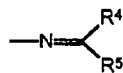
15

et R<sup>8</sup> est différent d'un atome d'hydrogène constituant des prodrogues.

30

Les composés de formule (I) ou (VIII) telle que précédemment  
définie où X est

20



35

et R<sup>8</sup> est l'hydrogène constituant des prodrogues.

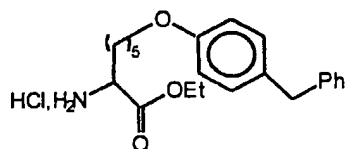
Des exemples de prodrogues selon l'invention sont les :

40

25

22) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-7-(4 benzyl phénoxy)  
heptanoate d'éthyle

45



50

55

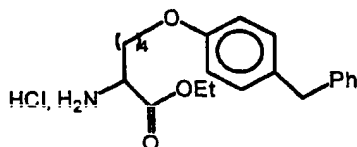
5

19

23) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)  
hexanoate d'éthyle

10

5

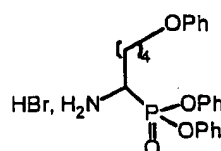


15

24) bromhydrate du diphényl 1-amino-5-phénoxy-pentyl-  
phosphonate

20

10

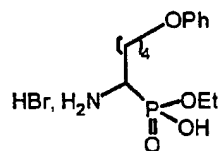


25

15

25) bromhydrate de l'éthyl-hydrogène-1-amino-5 phénoxy-pentyl-  
phosphonate

30



20

35

Les composés de la présente invention peuvent être préparés à  
partir de matières premières facilement disponibles, selon l'un des procédés  
indiqués ci-après.

40

25

Les schémas réactionnels donnés ci-après décrivent des  
procédés qui peuvent être employés pour la préparation des composés de  
formule (I), en indiquant les produits de départ, les intermédiaires ainsi que les  
conditions de synthèse.

45

Les abréviations utilisées dans la présente description  
correspondent aux définitions ci-dessous :

30

Ac : acétyle  
Bn : benzyle  
DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle  
DMF : diméthylformamide

50

55

5

20

DPPA : diphénylphosphorylazide

Et : éthyle

10

EtOH : alcool éthylique

Et<sub>2</sub>O : éther éthylique

5 Me : méthyle

NBu<sub>4</sub>F : fluorure de tétrabutylammonium

15

Pd/C : palladium sur carbone

Ph : phényle

THF : tétrahydrofuranne

20

10 PCC : chlorochromate de pyridinium

Les schémas 1 à 5 décrivent la préparation d'amino-acides substitués.

25

30

35

40

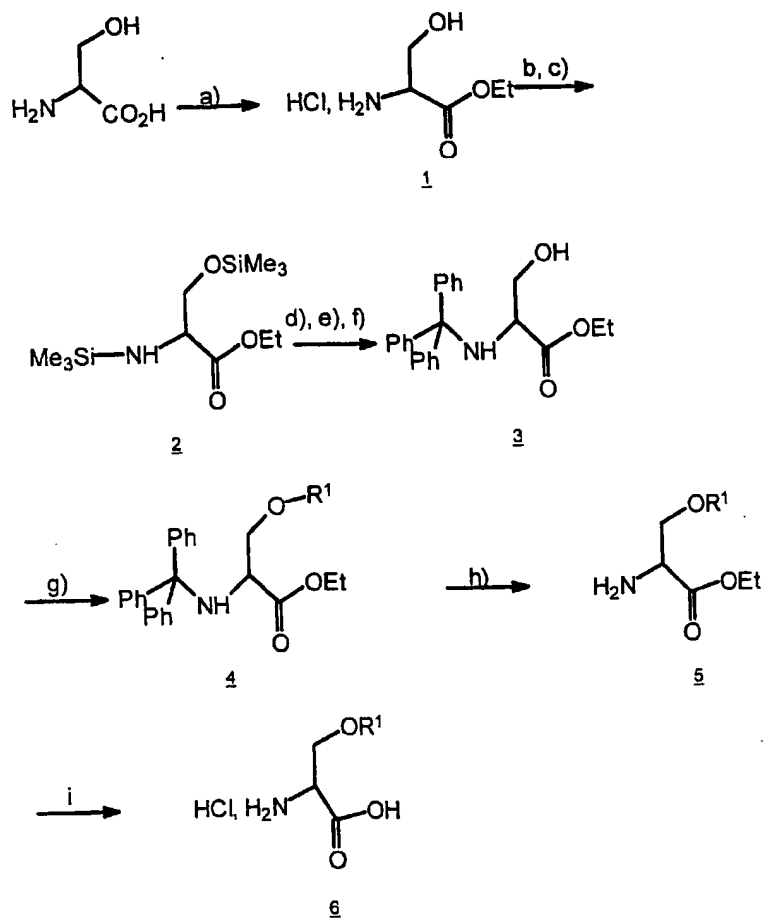
45

50

55



Schéma 1



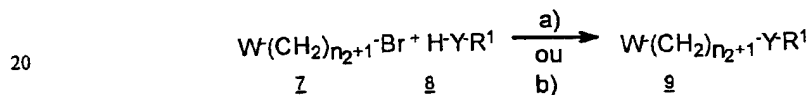
- a)  $\text{SOCl}_2$ , EtOH, reflux  
 b)  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$   
 c)  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{NEt}_3$   
 d) MeOH  
 e)  $\text{Et}_3\text{N}/(\text{Ph})_3\text{CCl}$   
 f)  $\text{NBu}_4\text{F}$  1M/THF  
 g)  $\text{PPh}_3$ , DEAD ou DIAD,  $\text{R}^1\text{OH}$   
 h)  $\text{HCO}_2\text{H}$ ;  $\text{NaHCO}_3$   
 i)  $\text{NaOH}$  N;  $\text{HCl}$  2N.

La sérine est estérifiée en présence de chlorure de thionyle et d'EtOH. Le chlorhydrate d'ainoester 1 obtenu est traité par la triéthylamine puis par le chlorure de triméthylsilyle en présence de NEt<sub>3</sub> pour conduire au composé 2. La fonction amino est déprotégée à l'aide de MeOH anhydre puis reprotégée par réaction avec le chlorure de trityle. La fonction hydroxy est ensuite libérée à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium pour conduire au composé 3. La fonction hydroxy du composé 3 est substituée selon une réaction de type Mitsunobu par un dérivé phénolique de formule R<sup>1</sup>OH pour conduire au composé 4. Les composés 5 sont obtenus par déprotection par l'acide formique suivie d'un traitement à l'aide d'hydrogénocarbonate de sodium. Le chlorhydrate d'aino-acide 6 est obtenu par saponification dans NaOH du composé 5 suivie d'une acidification dans HCl 2N.

Les dérivés amino-acides 13 et 15 sont préparés à partir des malonates 10 obtenus soit à partir des halogénures commerciaux, soit à partir des halogénures 9.

Le schéma 2 décrit la préparation des halogénures non commerciaux 9.

Schéma 2



W = Cl, Br

Y = O, S

n<sub>2</sub> et R<sup>1</sup> sont tels que définis dans la formule (I)

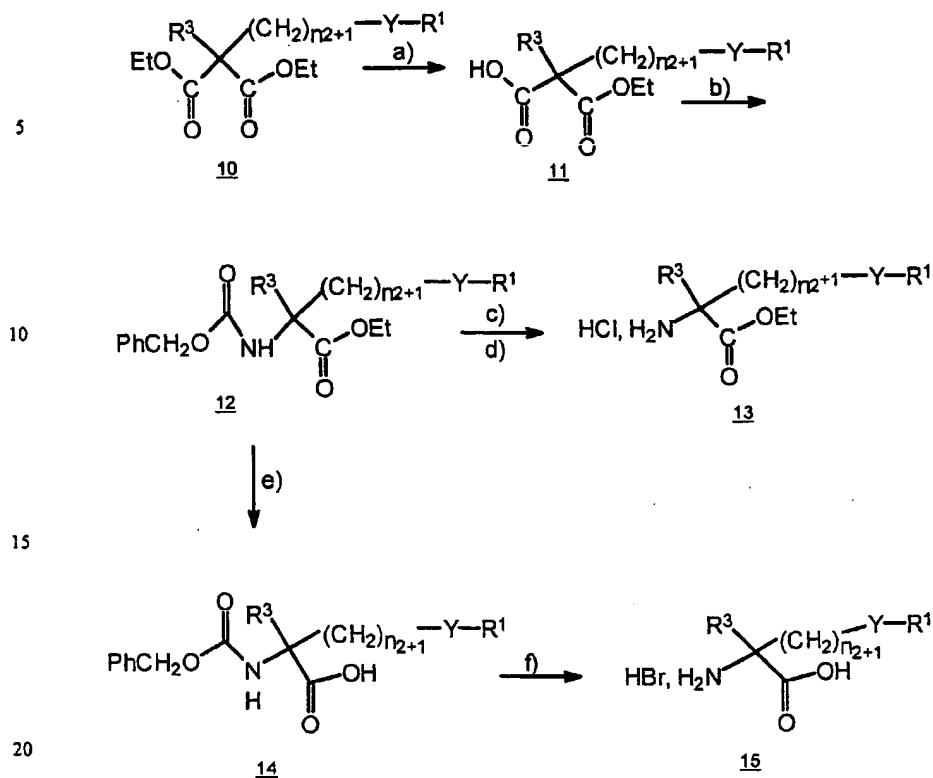
a) NaOH 9N, THF reflux

b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, température ambiante

Les composés 9 peuvent être obtenus selon deux voies : par traitement dans la soude 9N au reflux en présence de THF ou par l'utilisation de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en poudre dans le DMF à température ambiante.

Le schéma 3 décrit la synthèse des sels d'ainoesters 13 et d'aino-acides 15.

## Schéma 3



$\text{R}^3$ ,  $n_2$ , Y et  $\text{R}^1$  sont tels que définis dans la formule (I).

a) KOH, EtOH, 0°C

b) DPPA, NEt<sub>3</sub>, toluène, alcool benzylique, 80°C

c) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH

d) HCl 3N

e) NaOH, MeOH; HCl N

f) HBr/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H

Les malonates de formule 10 sont obtenus par alkylation d'un malonate avec les dérivés bromés ou chlorés 9 correspondant en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux. Une monosaponification à l'aide d'une solution de KOH dans l'EtOH conduit aux composés 11 à qui l'on fait

5

24

subir une réaction de Curtius en présence de DPPA, de  $\text{NEt}_3$  et d'alcool benzylique dans le toluène à  $80^\circ\text{C}$  pendant une nuit.

10

La fonction benzyloxycarbonyle est déprotégée par hydrogénation catalytique dans l'éthanol à l'aide de Pd/C pour conduire aux aminoesters 13.

5

Une saponification des composés 12 à l'aide d'une solution de NaOH dans le MeOH conduit aux dérivés 14 que l'on soumet à l'action du HBr dans l'acide acétique pour conduire aux amino-acides 15.

15

Les dérivés d'acides aminés 18 et 19 sont préparés à partir des malonates 10 (avec  $\text{R}^3 = \text{H}$ ) décrits dans le schéma 3.

20

10

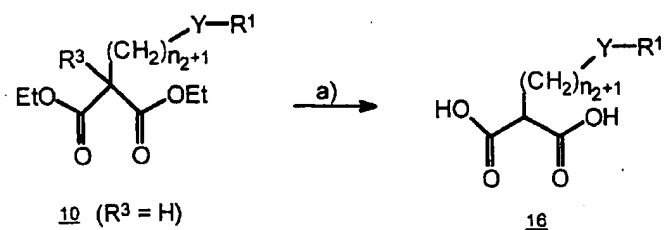
Le schéma 4 décrit la synthèse des sels d'acides aminés 19 et des amino-acides 18.

Schéma 4

25

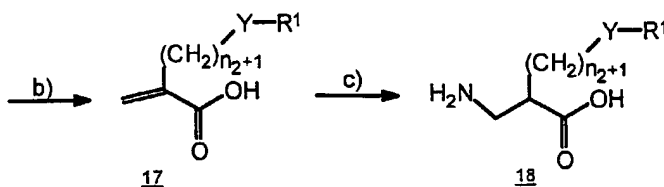
15

30



35

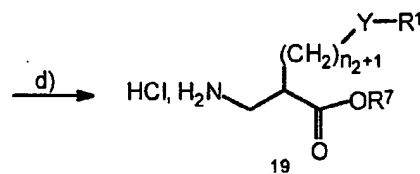
20



40

25

45



30

a) NaOH 6N, reflux

b) Paraformaldéhyde,  $\text{HNEt}_2$ , ACOEt

50

c)  $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ ,  $\text{NaOEt/EtOH}$

d)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{R}^7\text{OH}$

55

5

25

10

Les acides acryliques 17 sont préparés via les diacides 16 obtenus par saponification dans la soude 6N au reflux, puis une réaction de Mannich en présence de paraformaldéhyde, de diéthylamine dans l'acétate d'éthyle au reflux.

5

15

Les dérivés 18 sont obtenus par addition de l'hydroxylamine en présence d'éthylate de sodium sur les acides acryliques 17 au reflux. Les sels d'aminoesters 19 sont préparés à partir des dérivés 18 par réaction en présence de chlorure de thionyle dans un alcool R<sup>7</sup>OH.

20

Le schéma 5 montre la préparation de  $\beta$ -aminoacides 24 et de sels d'aminoacides 25 à partir de malonates.

25

30

35

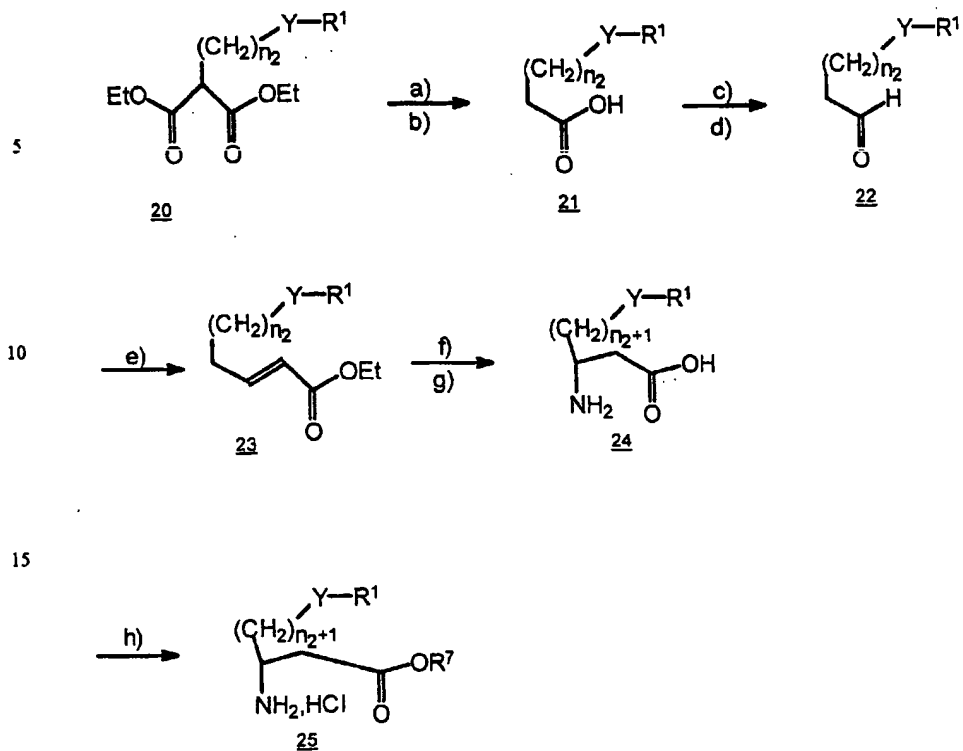
40

45

50

55

## Schéma 5



- a)  $\text{NaOH}$  6N, reflux  
 b) décarboxylation par chauffage  
 c)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$   
 d) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 e)  $\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{Y}-\text{R}^1)-\text{C}(=\text{O})-\text{OEt}$ ,  $\text{NaH}$ , THF  
 f)  $\text{NaOH}$  N, MeOH  
 g)  $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ ,  $\text{NaOEt/EtOH}$ , reflux  
 h)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{R}^7\text{OH}$ .

Les malonates de formule 20 sont obtenus par alkylation d'un malonate avec les dérivés bromés ou chlorés correspondants en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol au reflux. Les acides 21 sont préparés via les diacides obtenus par saponification dans la soude 6N au reflux, puis une

5

10

décarboxylation thermique. Après une réduction à l'aide de l'aluminohydru de lithium suivie d'une oxydation avec le chlorochromate de pyridinium (PCC), on obtient l'aldéhyde 22. Les aminoacides 24 sont préparés via une réaction de Wittig Horner à l'aide du triéthylphosphonoacétate suivie d'une saponification en présence de soude normale puis de l'addition d'hydroxylamine en présence d'éthylate de sodium sur les dérivés acryliques.

15

Les sels d'aminoesters 25 sont préparés à partir des dérivés 24 par réaction en présence de chlorure de thionyle dans un alcool  $R^7OH$ .

20

Les schémas 6 et 7 décrivent la préparation de dérivés amino-phosphoniques 28.

25

Les dérivés amino-phosphoniques 28 sont obtenus selon deux voies :

30

35

40

45

50

55

5

28

- Voie A (schéma 6)

Schéma 6

10

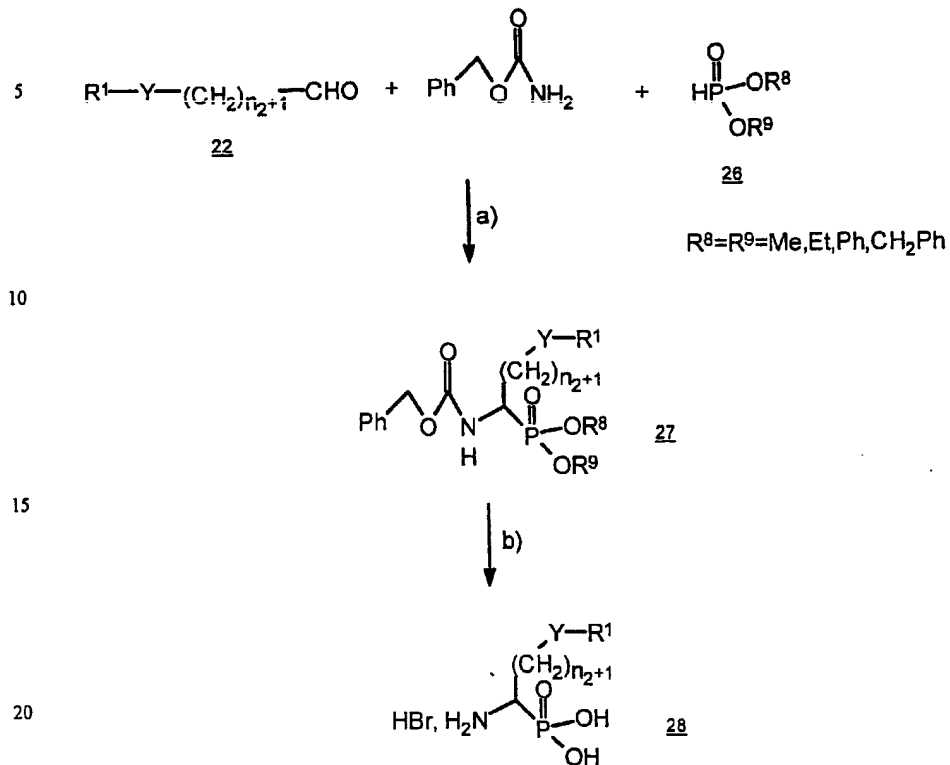
15

20

25

30

35



- a) CH<sub>3</sub>COCl, -5°C, 10 minutes  
 0°C, 1 heure  
 température ambiante, 5 heures
- b) HBr 30 %/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 24 heures

La phosphite 26 réagit avec le carbamate de benzyle et les aldéhydes 22 pour conduire aux phosphonates 27. Une déprotection à l'aide d'HBr 30 % dans l'acide acétique permet d'accéder aux dérivés 28.

50

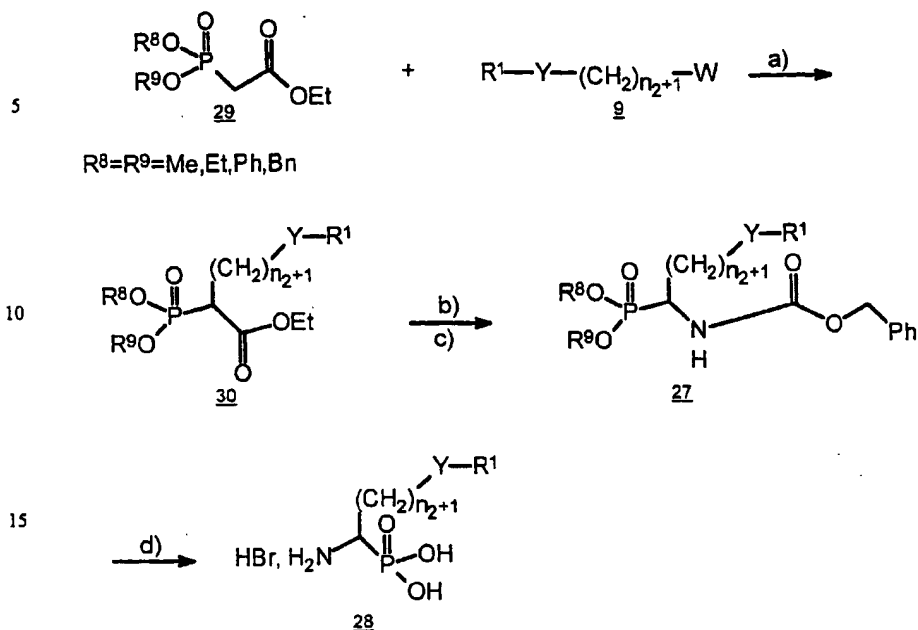
55



29

- Voie B (schéma 7) :

Schéma 7



a) NaH, DMF

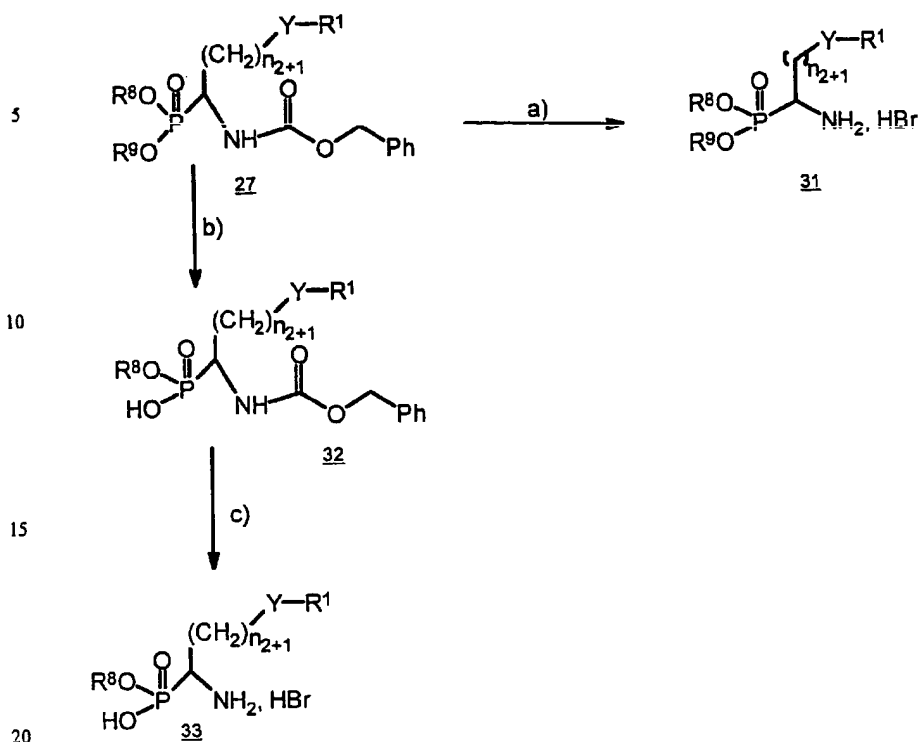
b) LiOH N, MeOH

c) DPPA, NEt<sub>3</sub>, toluène, alcool benzylique, 80°Cd) HBr 30 %/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 24 heures

Les phosphonoacétates 29 sont alkylés par les dérivés halogénés 9 à l'aide du NaH dans le DMF. Après saponification et réaction de Curtius, on obtient les phosphonates 27. Une déprotection à l'aide d'HBr 30 % dans l'acide acétique permet d'accéder aux dérivés 28.

Le schéma 8 décrit la préparation de dérivés aminophosphoniques 31 et 33.

## schéma 8



a) HBr,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 1 heure

b) NaOH 2N,  $\text{NBu}_4\text{Br}$

c) HBr 30 %/ $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 1 heure.

Le composé 27 est soumis à l'action d'une solution d'HBr à 30 % dans l'acide acétique pour conduire au produit 31.

Le composé 33 est obtenu en deux étapes à partir des dérivés 27 : une monosaponification en présence d'un agent de transfert de phase dans NaOH 2N puis déprotection par HBr 30 % dans l'acide acétique.

Les inventeurs ont montré que les composés (I) selon l'invention et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), présentent des propriétés inhibitrices de la LTA<sub>4</sub> hydrolase.

Ils possèdent une intéressante activité thérapeutique en particulier dans le domaine des traitements anti-inflammatoires.

Ils possèdent également une intéressante activité anti-arthritique.

Les composés de l'invention présentent aussi des propriétés anti-psoriasiques.

Par ailleurs, les inventeurs ont montré que les composés de l'invention préviennent l'augmentation des taux tissulaires de LTB<sub>4</sub> induite par les inhibiteurs de cyclooxygénase.

Ils sont ainsi utiles pour prévenir certains effets secondaires pro-inflammatoires paradoxaux des inhibiteurs de cyclooxygénase.

Enfin, le LTB<sub>4</sub> étant le ligand endogène du récepteur induisant une prolifération des peroxisomes, les composés de l'invention trouvent aussi des applications dans les domaines de l'hépatoprotection et de l'action antimitotique.

La présente invention a ainsi également pour objet l'utilisation des composés de formule (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), en tant que médicaments agissant comme inhibiteurs de l'activité de la LTA<sub>4</sub> hydrolase, en particulier pour un traitement anti-inflammatoire, ou anti-arthritique.

Elle a aussi pour objet l'utilisation des composés de l'invention en tant que médicaments anti-psoriasiques.

Elle a encore pour objet leur utilisation en tant que médicaments hépato-protecteurs ou antimitotiques.

Elle a encore pour objet l'utilisation de tels composés en tant que médicaments destinés au traitement d'une surproduction de LTB<sub>4</sub>, induite notamment par des inhibiteurs de cyclooxygénase.

Elle a encore pour objet l'utilisation de tels composés (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), pour la préparation de médicaments destinés à inhiber l'activité de la LTA<sub>4</sub> hydrolase.

5

32

Elle a en particulier pour objet leur utilisation pour la préparation de médicaments destinés aux traitements pré-cités.

10

Les composés de formule (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), peuvent être administrés dans un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

15

Aussi, la présente invention a encore pour objet des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I) en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

20

Les composés (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), de l'invention peuvent aussi être utilisés en combinaison avec des inhibiteurs de cyclooxygénase.

25

L'invention concerne ainsi des médicaments ou compositions pharmaceutiques contenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé (I) et notamment les composés répondant plus particulièrement à l'une des formules (II) à (VIII), et une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé inhibiteur de cyclooxygénase, éventuellement en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

30

Des exemples d'inhibiteurs de cyclooxygénase utiles selon l'invention sont l'aspirine (acide acétylsalicylique), l'ibuprofène, le dichlofénac.

35

Les médicaments ou compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent avantageusement être administrés par voies locales cutanées ou oculaires, par voie parentérale ou par voie orale, cette dernière étant préférée.

40

L'invention a également pour objet un procédé de traitement pour inhiber l'activité de la LTA<sub>4</sub> hydrolase chez l'homme.

25

45

Elle a encore pour objet un tel procédé pour les traitements indiqués précédemment.

50

Elle a aussi pour objet un procédé de traitement d'une surproduction de LTB<sub>4</sub>, notamment induite par des inhibiteurs de cyclooxygénase.

30

D'autres avantages et caractéristiques de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples de préparation de composés de formule

55

5

33

(I) donnés à titre illustratif et non limitatif, ainsi que des résultats biologiques donnés ci-après.

10

### EXEMPLES

5 Un tableau récapitulatif des exemples de composés de formule (I) est donné ci-dessous :

15

20

25

30

35


40

45

50

55

Tableau récapitulatif

Ex	X	n <sub>1</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n <sub>2</sub>	Y	R <sup>1</sup>	n <sub>3</sub>	Z
5	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	0	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOH
51	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOH
52	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	2	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOH
53	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	2	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-OPh)	0	-COOH
54	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	4	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOH
55	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-Ph)	0	-COOH
56	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> )	0	-COOH
57	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	5	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOH
58	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-OPh)	0	-COOH
61	-NH <sub>2</sub>	1	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-Ph)	0	-COOH
67	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OH) <sub>2</sub>
80	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	4	-O-	-Ph	0	-PO(OH) <sub>2</sub>
81	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-PO(OH) <sub>2</sub>
82	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	2	-O-	-Ph	0	-PO(OH) <sub>2</sub>
83	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	5	-O-	-Ph	0	-PO(OH) <sub>2</sub>
85	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> -  )	0	-COOH
91	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	1	-COOH
93	-NH <sub>2</sub>	0	H	CH <sub>3</sub>	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOH
100	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	9	-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	0	-PO(OH) <sub>2</sub>

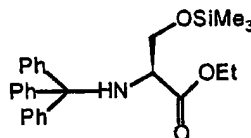
Ex	X	n <sub>1</sub>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n <sub>2</sub>	Y	R <sup>1</sup>	n <sub>3</sub>	Z
42	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	4	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOEt
94	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	0	-COOEt
96	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OPh) <sub>2</sub>
98	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	3	-O-	-Ph	0	-PO(OH)(OEt)
105	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	1	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	1	-COOH
114	-NH <sub>2</sub>	0	H	H	2	-O-	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(4-CH <sub>2</sub> Ph)	1	-COOH

5

36

Exemple 1

10



5

15

11,98 g (90 mmol) de sérinate d'éthyle sous forme chlorhydrate sont mis en solution dans 155 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On ajoute sous atmosphère inerte 22,78 g (209,68 mmol) de chlorure de triméthylsilyle.

20

On porte au reflux pendant 20 minutes puis on revient à température ambiante. On ajoute alors 21,2 g (209,90 mmol) de triéthylamine dans 60 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis on porte au reflux pendant 45 minutes.

25

On refroidit ensuite à  $0^\circ\text{C}$  et on ajoute une solution de 5,4 ml (135 mmol) de méthanol anhydre dans 22 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

15

On laisse remonter le milieu à température ambiante puis on ajoute successivement 9,1 g (90 mmol) de  $\text{NEt}_3$  et 25 g (90 mmol) de chlorure de trityle et on agite pendant une nuit à température ambiante.

30

On concentre sous vide, reprend avec 200 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$ . On lave à l'eau (une fois 30 ml).

On sèche sur  $\text{MgSO}_4$ , filtre et concentre sous vide.

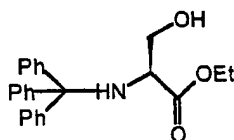
20

On obtient 38,8 g du composé désiré.

35

Exemple 2

40



25

45

A une solution de 38,8 g de produit de l'exemple 1 dans 53 ml de THF, on ajoute à température ambiante 50 ml d'une solution molaire de fluorure de tétrabutylammonium ( $\text{NBu}_4\text{F}$ ) dans le THF. On agite pendant 10 minutes à température ambiante.

30

50

On ajoute ensuite 500 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  et on lave la phase organique successivement avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 fois 60 ml) puis une solution aqueuse saturée de thiosulfate de

55



5

37

10

sodium (2 fois 60 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie éclair en utilisant le mélange éther de pétrole/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1/1) puis  $\text{Et}_2\text{O}$  comme éluants.

5

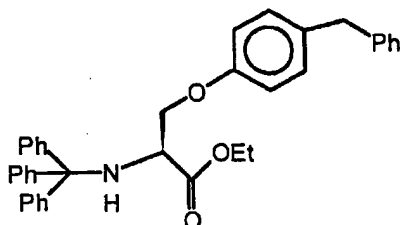
On obtient 29,31 g (78 mmol) de composé désiré.

15

### Exemple 3

20

10



25

15

A une solution de 6,5 g (17,2 mmol) d'aminooester de l'exemple 2 dans 200 ml de toluène, on ajoute successivement 4,8 g (1,07 équivalents) de triphénylphosphine et 4,65 g (1,46 équivalent) de 4-phénylphénol. Le milieu réactionnel est agité vivement durant 5 minutes, puis on ajoute 3,70 g (1,07 équivalent) d'azodicarboxylate de diisopropyle.

30

20

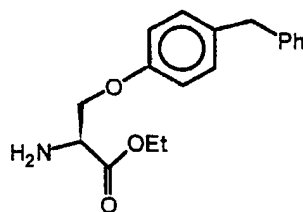
On agite une nuit à température ambiante, filtre le milieu réactionnel et évapore à sec. Le résidu huileux est purifié par chromatographie éclair en utilisant le mélange éther-éther de pétrole (5/95) comme éluant. On obtient ainsi 6,6 g (12,15 mmol) du composé désiré.

35

### Exemple 4

40

25



45

30

6,6 g (12,15 mmol) d'aminooester de l'exemple 3 sont agités vivement durant 5 heures à température ambiante en présence de 85 ml d'acide formique. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec, et l'on obtient un solide blanc que l'on reprend avec 100 ml d'eau. La phase aqueuse est lavée avec  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 fois 20 ml) puis est basifiée à l'aide d'hydrogénocarbonate

50

55

5

38

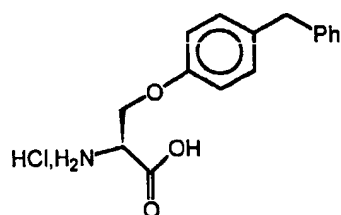
10

de sodium. La phase aqueuse basique est ensuite extraite avec de l'acétate d'éthyle (3 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée sous vide. On obtient 1,86 g (6,6 mmol) du composé désiré.

#### Exemple 5

5

15



20

10

On mélange 1,86 (6,2 mmol) de produit de l'exemple 4 avec 6,5 ml de NaOH N et on agite pendant une nuit à température ambiante.

25

15

La phase aqueuse est lavée avec de l'éther-éthylique (1 fois 10 ml) puis concentrée sous vide. On ajoute ensuite 15 ml HCl N. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

30

On obtient 1,26 g (3,75 mmol) de chlorhydrate d'acide-amino. (Fusion =  $225^\circ\text{C}$ ).

La RMN $^1\text{H}$  est en accord avec la structure chimique.

#### Exemple 6 (méthode a)

20

35



40

25

Dans un ballon, on introduit 17,41 g (185,25 mmol) de phénol, 14,5 ml de THF et 62 ml de NaOH 9N.

On ajoute goutte à goutte, 40 g (185,25 mmol) de 1,4-dibromobutane.

On agite et porte au reflux pendant 45 minutes.

45

30

Après refroidissement, on dilue avec 50 ml d'eau puis on extrait avec 100 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique est lavée avec 30 ml d'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. Le résidu huileux est distillé à la pompe à palette. On récupère la fraction distillant à  $80-105^\circ\text{C}$  sous 1 mm de Hg.

50

On obtient 15,96 g (37 %) d'huile incolore.

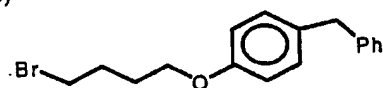
55

5

39

Exemple 7 (méthode b)

10



Dans un erlenmeyer, on introduit successivement 11 g (60 mmol)  
5 de 4-hydroxydiphénylméthane, 64,8 g (300 mmol) de 1,4-dibromobutane, 41,5  
g (300 mmol) de  $K_2CO_3$  en poudre et 94 ml de DMF anhydre.

15

On agite pendant une nuit à température ambiante. On filtre et  
reprend le filtrat avec 300 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée  
avec une solution aqueuse saturée de NaCl (3 fois 100 ml), séchée sur  $MgSO_4$ .

20

10 filtrée et concentrée.

On distille le 1,4-dibromobutane en excès, sous vide. On obtient  
18 g (56,5 mmol) de résidu huileux correspondant au produit désiré.

25

Les exemples 8 à 17 sont préparés selon l'une des méthodes (a  
ou b) précédemment décrites.

30

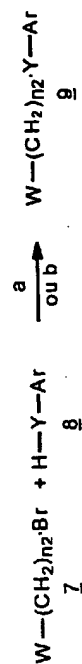
35

40


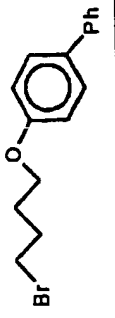

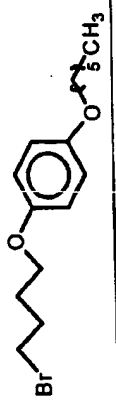

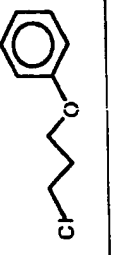

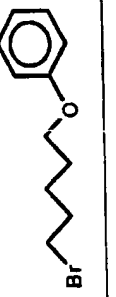

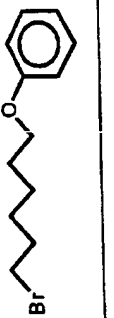
45

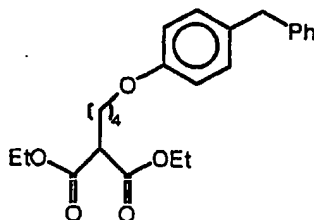
50

55



Ex. No.	Produit de départ	Méthode	Produit final
8		b	
9		b	
10		b	
11		b	
12		b	

Ex. No.	Produit de départ	Méthode	Produit final
13		b	
14		b	
15		b	
16		a	
17		a	

Exemple 18

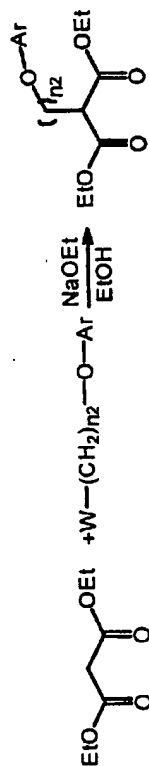
Une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 1,27 g (55,21 mmol) de sodium dans 32 ml d'EtOH est ajoutée à un mélange de 14,3 g (89,37 mmol) de malonate de diéthyle et de 6,78 g (21,27 mmol) du dérivé bromé de l'exemple 7. On porte au reflux pendant 4 heures.

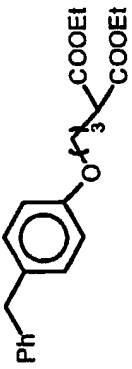
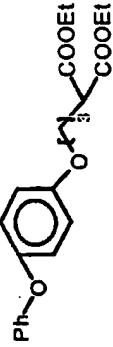
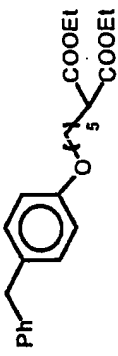
On concentre sous vide, reprend le résidu avec de l'eau et extrait avec de l'Et<sub>2</sub>O.

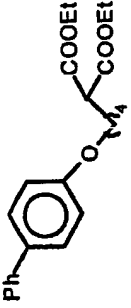
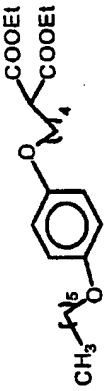
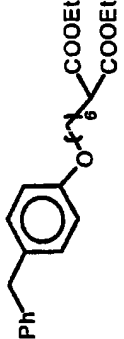
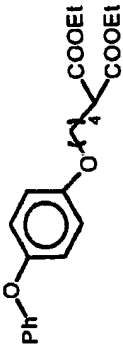
La phase étherée est lavée 3 fois avec de l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis concentrée. L'excès de diéthylmalonate est éliminé par distillation sous vide.

On obtient 6,4 g (Rendement 76 %) d'huile jaune.

Les exemples 19 à 25 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 18.



Ex. No.	$W-(CH_2)_{n2}-O-Ar$	produit
19	ex 8	
20	ex 11	
21	ex 9	

Ex. No.	$W-(CH_2)_{n2}-O-Ar$	produit
22	ex 13	
23	ex 14	
24	ex 10	
25	ex 12	



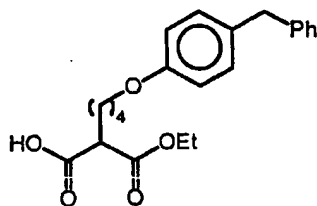
5

45

Exemple 26

10

5



15

20

10

A une solution de 6,4 g (16,08 mmol) de diester de l'exemple 18 dans 3 ml d'EtOH, on ajoute à 0°C une solution de 1,09 g (16,51 mmol) de potasse dans 16 ml d'EtOH.

On agite pendant une nuit à 0°C.

25

15

Le milieu est ensuite concentré. Le résidu est repris avec 100 ml d'eau et lavé à l'Et<sub>2</sub>O (2 fois 30 ml). La phase aqueuse est refroidie puis acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique concentré. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther (2 fois 40 ml). Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. On obtient ainsi 4,71 g (79 %) d'huile jaune très visqueuse.

30

Les exemples 27 à 33 sont préparés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 26.

35

40

45

50

55

46

5

10

15

20

25

30

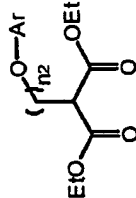
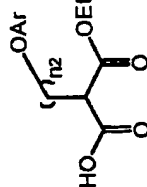
35

40

45

50

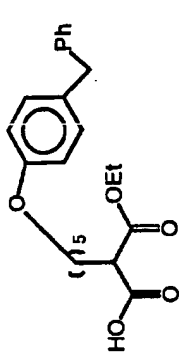
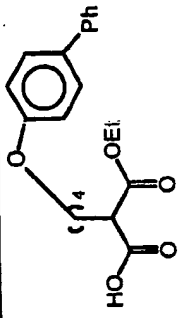
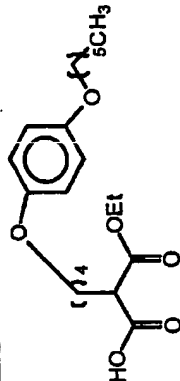
55



Ex. No.	diester de départ	produit
27	19	
28	20	

5

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

Ex. No.	diester de départ	produit
29	21	
30	22	
31	23	

Ex. No.	diester de départ	produit
32	24	
33	25	

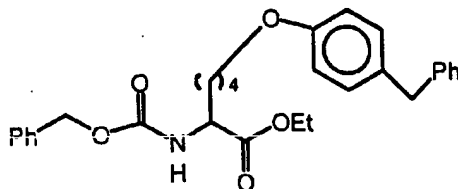
5

49

Exemple 34

10

5



15

20

10

25

15

A une solution de 4,71 g du mono-acide de l'exemple 26 dans 20 ml de toluène, on ajoute goutte à goutte 3,67 g (13,33 mmol) de DPPA puis 1,34 g (13,33 mmol) de NEt<sub>3</sub>. On chauffe à 80°C pendant 1 heure. On revient à température ambiante et on ajoute 1,65 g (15,27 mmol) d'alcool benzylique et on chauffe à 80°C pendant une nuit. La phase toluénique est successivement lavée à l'eau (1 fois 10 ml), par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (1 fois 10 ml) et à l'eau (1 fois 5 ml). On sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtre et concentre sous vide.

30

On obtient ainsi 6,5 g de produit brut. Celui-ci est purifié par chromatographie éclair sur silice avec le mélange éther éthylique-éther de pétrole (3/7) comme éluant. Nous obtenons 4,55 g (9,55 mmol ; Rendement = 75 %) de carbamate (huile incolore).

35

20

Les exemples 35 à 41 sont préparés selon le même procédé que celui décrit pour l'exemple 34.

40

45

50

55

50

5

10

15

20

25

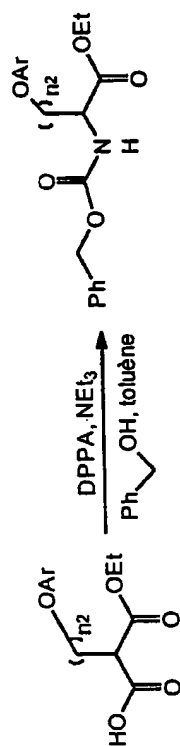
30

35

40

45

50



5

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

55

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
35	27	
36	28	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
37	29	
38	30	
39	31	

5

10

15

20

25

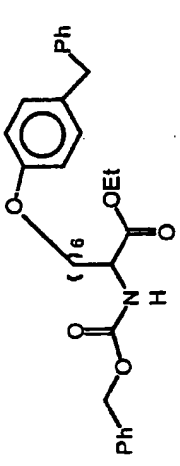
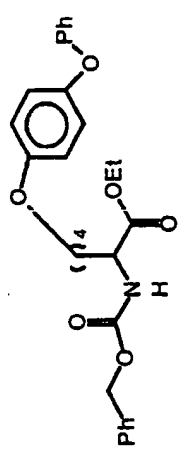
30

35

40

45

50

Ex. No.	Monoacide de départ	produit
40	32	
41	33	

FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

55



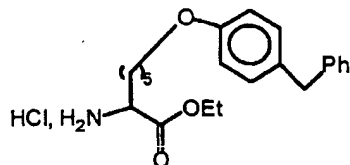
5

53

Exemple 42

10

5



15

On met en solution 1 g (2,04 mmol) du carbamate de l'exemple 37 dans 20 ml d'EtOH. On ajoute ensuite 100 mg de Pd/C à 10 % puis on hydrogène à une pression d'environ 1 bar pendant une nuit à température ambiante.

20

10

La suspension est filtrée sur célite puis évaporée à sec. Le résidu huileux est repris par une solution aqueuse d'HCl concentré. La phase aqueuse acide est lavée à l'Et<sub>2</sub>O (2 fois 20 ml). La phase aqueuse est évaporée à sec et le résidu est séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> jusqu'à masse constante. On obtient ainsi 0,64 g (Rendement 80 %) de solide blanc. La RMN<sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

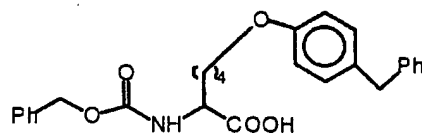
25

15

Exemple 43

30

20



35

A une solution de 4,55 g (9,55 mmol) de l'ester de l'exemple 34 dans 20 ml de MeOH, on ajoute 11,5 ml d'une solution de NaOH N. On laisse agiter pendant une nuit.

40

25

On évapore le MeOH sous vide puis on lave la phase aqueuse résiduelle à l'éther éthylique (2 fois 15 ml).

La phase aqueuse basique est refroidie à environ 5°C, est acidifiée jusqu'à pH = 1 avec une solution d'HCl N et est extraite par de l'éther éthylique (2 fois 20 ml). Après séchage sur MgSO<sub>4</sub>, filtration et concentration sous vide, on obtient 3,33 g (78 %) de solide blanc.

45

30

Les exemples 44 à 50 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 43.

50

55

5

10

15

20

25

30

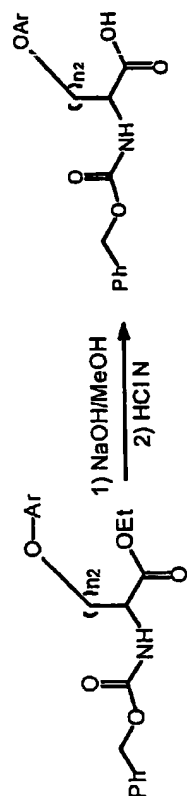
35

40

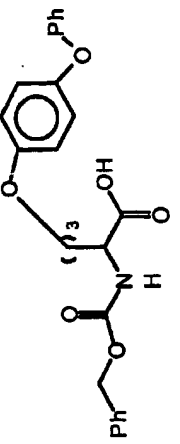
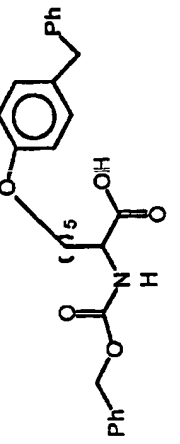
45

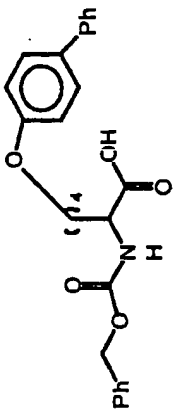
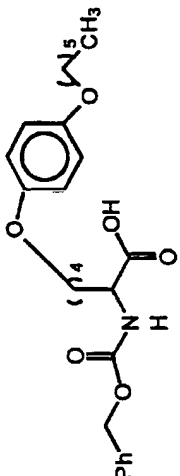
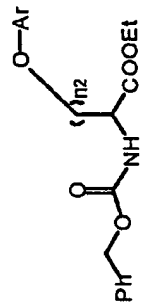
50

55



<p>produit</p>	
	<p>35</p>
<p>Ex. No.</p>	<p>44</p>

Ex. No.		produit
45	36	
46	37	

produit		
	38	39
Ex. No.	47	48

Ex. No.		produit
49	40	
50	41	

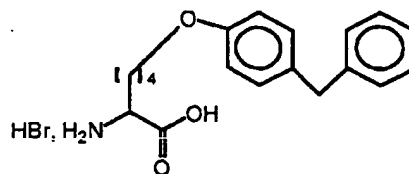
5

58

Exemple 51

10

5



15

Dans un ballon, on introduit 0,89 g (1,99 mmol) du carbamate de l'exemple 43 et 5 ml d'une solution saturée d'HBr gazeux dans l'acide acétique.

20

10 On maintient l'agitation pendant 2 heures.

On évapore l'acide acétique sous vide et on triture le résidu huileux dans de l'éther éthylique anhydre. On filtre et on lave à l'éther éthylique. Le solide blanc est séché sous vide sur P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On obtient 0,52 g (66 %) de l'acide aminé désiré (Fusion > 200°C).

25

15 La RMN<sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

Les exemples 52 à 58 sont préparés selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 51.

30

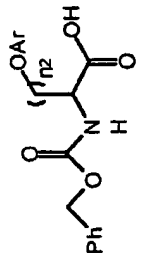
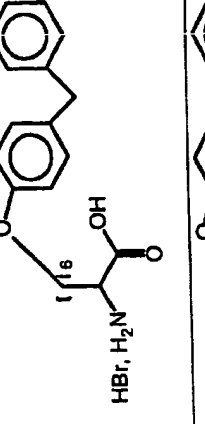
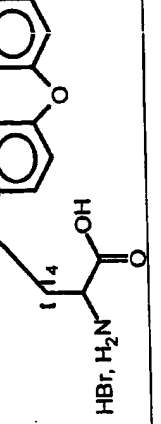
35

40

45

50

55

Ex. No.		Produit	Fusion °C
57	49	 HBr, H <sub>2</sub> N	120
58	50	 HBr, H <sub>2</sub> N	130

5

10

15

20

25

30

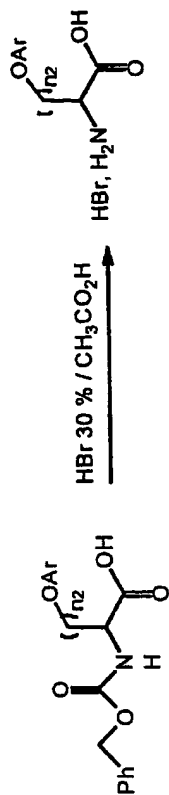
35

40

45

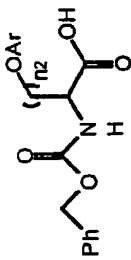
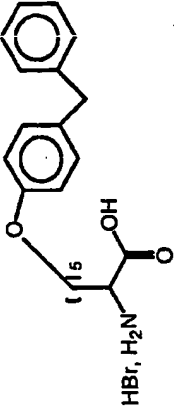
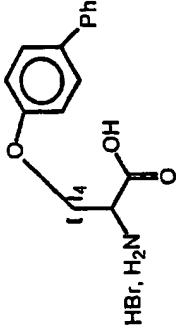
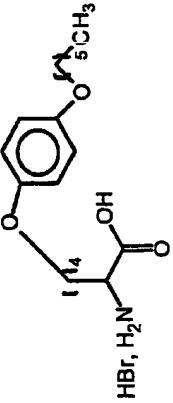
50

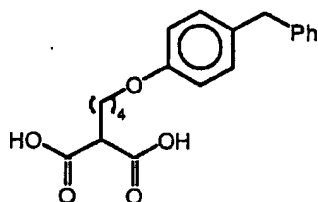
55



Ex. No.	44	45
52	53	
Product		
Fusion °C	199	162



Ex. No.		Product	Fusion °C
54		 HBr, H <sub>2</sub> N	100
55	46	 HBr, H <sub>2</sub> N	185
56	48	 HBr, H <sub>2</sub> N	135

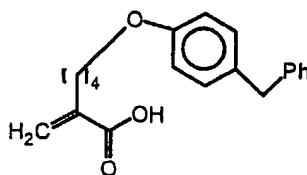
Exemple 59

9,25 g (23,24 mmol) du diester malonique de l'exemple 18 sont dilués avec 10 ml d'eau. On ajoute 2,32 g (58,00 mmol) de pastilles de soude.

On agite et porte au reflux pendant 1 h 30.

On dilue avec de l'eau et lave avec de l'Et<sub>2</sub>O (1 fois 15 ml).

La phase aqueuse est refroidie et acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. On extrait à l'Et<sub>2</sub>O (2 fois 25 ml). Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. On obtient 7,92 g (100 %) de solide blanc.

Exemple 60

A une solution de 7,92 g (23,15 mmol) du diacide malonique de l'exemple 59 dans 50 ml d'AcOEt, on ajoute 1,69 g (23,15 mmol) de diéthylamine puis 1,04 g (30,40 mmol) de paraformaldéhyde.

On porte au reflux pendant 30 minutes.

La solution est ensuite refroidie à l'aide d'un bain de glace et d'eau, diluée avec 10 ml d'eau puis acidifiée avec une solution d'HCl 3N jusqu'à pH = 1. La phase aqueuse est éliminée. La phase organique est lavée avec de l'eau (une fois 10 ml), séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée.

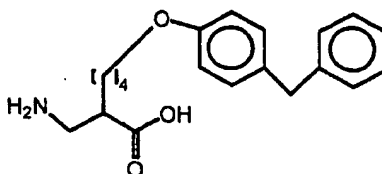
On obtient 6,04 g (84 %) de solide blanc.

5

63

Exemple 61

10



5

15

On porte au reflux une solution de 0,44 g (19,13 mmol) de sodium dans 15 ml d'EtOH anhydre. On ajoute à cette solution 1,35 g (19,42 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 1 ml d'eau chaude. On glace à 5°C, filtre et lave le précipité avec 2 ml d'EtOH anhydre.

20

10

On ajoute au filtrat 3 g (9,70 mmol) d'acide acrylique de l'exemple 60. On agite et porte au reflux pendant 24 heures.

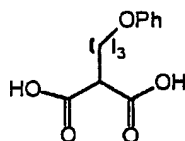
On filtre, lave à l'eau, à l'EtOH puis à l'éther éthylique. On obtient 0,71 g de solide blanc (22 %) (Fusion > 200°C). La RMN<sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

25

15

Exemple 62

30



20

35

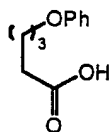
Le dérivé chloré de l'exemple 15 réagit avec le malonate de diéthyle selon le même procédé que celui décrit à l'exemple 18. Le malonate ainsi obtenu est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59 pour conduire au composé désiré.

40

25

Exemple 63

45



30

Le diacide de l'exemple 62 est décarboxylé par chauffage à 140°C jusqu'à la disparition du dégagement gazeux pour conduire à l'acide désiré.

50

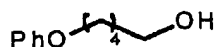
55

5

64

Exemple 64

10



15

A une suspension de 7,35 g (193,67 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 210 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre, on ajoute une solution de 31,34 g (161,36 mmol) d'acide de l'exemple 63 dans 138 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre. On agite une nuit à température ambiante.

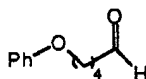
20

On glace à  $5^\circ\text{C}$  et ajoute successivement 5,25 ml d'eau, 5,25 ml de  $\text{NaOH}$  15 % et 15,75 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation on filtre, rince à l'éther éthylique et concentre le filtrat.

On obtient 19,97 g (68 %) d'alcool.

Exemple 65

25



30

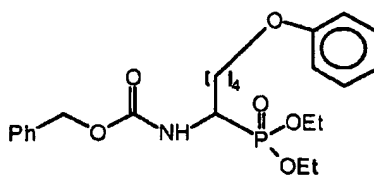
A une solution de 48 g (222,67 mmol) de PCC dans 220 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  refroidie à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute une solution de 19,77 g (110,8 mmol) de l'alcool de l'exemple 64 en solution dans 135 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On agite pendant 3 heures à température ambiante, filtre sur célite, évapore à sec et purifie par chromatographie éclair (éther éthylique/heptane 4/6). On obtient 9,94 g (55,77 mmol) d'aldéhyde.

35

Exemple 66

40

25



45

On mélange 6,75 g (44,6 mmol) de carbonate de benzyle, 6,5 g (44,6 mmol) de diéthyle phosphite et 33,5 ml de chlorure d'acétyle. On refroidit à  $-5^\circ\text{C}$  et ajoute, goutte à goutte, 9,94 g (55,77 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 65. On agite pendant une heure à  $0^\circ\text{C}$  puis une nuit à température ambiante.

50

55

5

65

10

On élimine l'excès de chlorure d'acétyle par évaporation sous vide puis on reprend le résidu avec 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On lave successivement avec de l'eau (une fois 30 ml), avec une solution aqueuse saturée de bisulfite de sodium (2 fois 30 ml), avec une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (3 fois 30 ml) et avec de l'eau (une fois 60 ml). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. On obtient 20,19 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant  $\text{Et}_2\text{O}$ ).

15

On récupère ainsi 10,93 g (54,5 %) de produit.

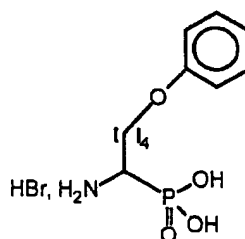
#### Exemple 67

20

10

25

15



30

Dans un ballon on introduit 1,3 g (2,4 mmol) du phosphonate de l'exemple 66 et 3,5 ml d'une solution d'HBr gazeux à 30 % dans l'acide acétique. On maintient l'agitation pendant 24 heures.

35

20

On évapore à sec, triture le résidu huileux dans de l' $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre, on ajoute de l'eau et filtre le solide formé. On sèche sous vide sur  $\text{P}_2\text{O}_5$ . On obtient 0,62 g (1,44 mmol) de solide blanc.

Fusion :  $> 250^\circ\text{C}$ .

40

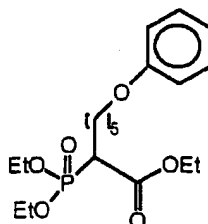
La RMN<sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

25

#### Exemple 68

45

30



50

55

5

66

10

On met en solution 4,9 g (21,9 mmol) de triéthylphosphonoacétate dans 21 ml de DMF anhydre. On glace à 0°C et ajoute 0,56 g (21,9 mmol) de NaH par portions. On agite pendant 15 minutes à 0°C.

15

On ajoute une solution de 5,33 g (21,9 mmol) de dérivé bromé de l'exemple 16 dans 13 ml de DMF anhydre. On agite une nuit à température ambiante.

20

10

On dilue avec Et<sub>2</sub>O, lave à l'eau, sèche la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtre et concentre. On obtient 6,9 g de résidu huileux que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant Et<sub>2</sub>O).

5,33 g (63 %) d'huile sont obtenus.

Les exemples 69 à 71 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 68.

25

30

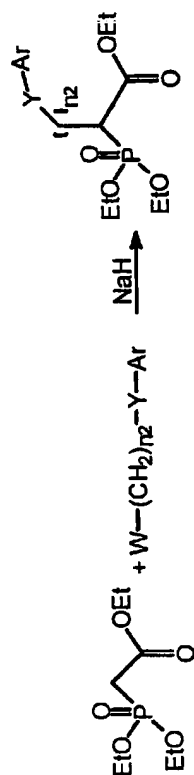
35

40

45

50

55



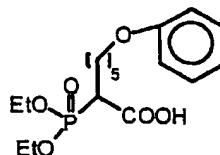
Ex. No.	W-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n2</sub> -Y-Ar	produit
69	ex 7	
70	ex 15	
71	ex 17	

5

68

Exemple 72

10



5

15

Une solution de 5,33 g (13,8 mmol) de dérivé de l'exemple 68 dans 32 ml de MeOH est agitée avec 20,7 ml de LiOH M. On chauffe pendant 1 heure au reflux.

20

10

On évapore à sec, ajoute de l'eau et lave avec de l'Et<sub>2</sub>O. On acidifie la phase aqueuse avec une solution d'HCl N et l'extrait à l'Et<sub>2</sub>O. Les phases étherées sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. On obtient 3,93 g (79 %) d'acide désiré.

25

15

Les exemples 73 à 75 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 72.

30

35

40

45

50

55



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Ex. No.	ester de départ	produit
73	ex 69	
74	ex 70	
75	ex 71	

5

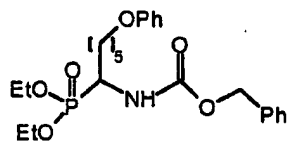
5

70

Exemple 76

10

5



15

L'acide de l'exemple 72 est transformé en carbamate 76 selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 34.

Les exemples 77 à 79 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 34.

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

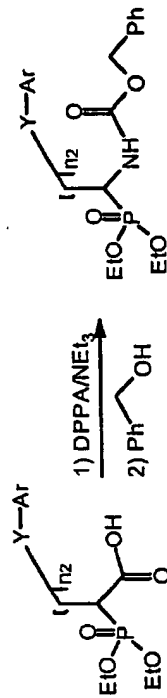
35

40

45

50

55



Ex. No.	ester de départ	produit
77	ex 73	
78	ex 74	
79	ex 75	

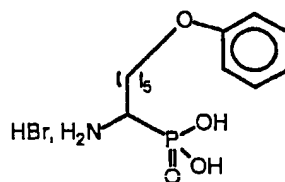
5

72

Exemple 80

10

5



15

Le phosphonate de l'exemple 76 est transformé en dérivé aminophosphonique selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67 (Fusion > 250°C).

20

10

La RMN<sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

Les exemples 81 à 83 sont obtenus selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67.

25

30

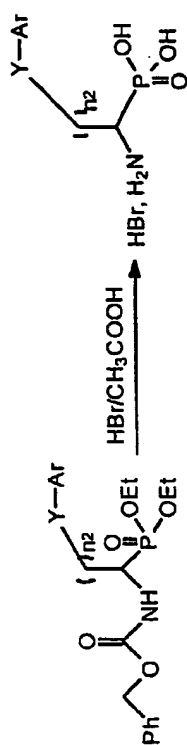
35

40

45

50

55



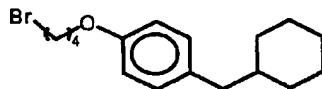
Ex. No.	phosphonate de départ	Produit	Fusion (°C)
81	77		180
82	78		>250
83	79		>250

5

74

Exemple 84

10



5

15

20

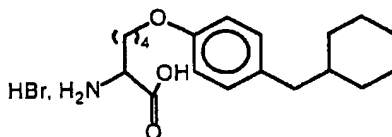
10

Le composé de l'exemple 84 est préparé à partir du 1,4-dibromobutane et du 4-(cyclohexylméthyl)-phénol (Helv. Chem. Acta. Vol 77, (1994), 1241 et 1255) selon le même mode opératoire que celui décrit pour l'exemple 7 (méthode b).

Exemple 85

25

15



30

20

35

Le produit de l'exemple 85 est préparé selon la même suite réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse de l'exemple 51.

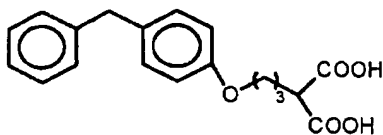
Fusion : 121°C

40

25

Exemple 86

45



30

50

Le diester de l'exemple 19 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59.

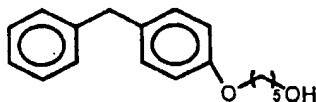
55

5

75

Exemple 87

10



5 Le diacide de l'exemple 86 est décarboxylé à 130°C pendant 30 minutes.

15

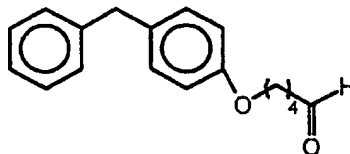
A une suspension de 1,64 g (1,2 équivalents) de  $\text{LiAlH}_4$  dans 47 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre on ajoute une solution de 10,27 g (36,1 mmol) de l'acide obtenu après décarboxylation dans 30 ml d' $\text{Et}_2\text{O}$  anhydre. On agite pendant 20 une nuit à température ambiante.

Après hydrolyse et filtration on obtient 7,68 g (28,4 mmol) de l'alcool désiré.

25

Exemple 88

15



30

A 12,25 g (2 équivalents) de pyridinium chlorochromate en solution dans 56 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , on ajoute à 0°C 7,68 g (28,4 mmol) de l'alcool précédent en solution dans 35 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après 3 heures à température ambiante, on filtre sur silice et purifie par chromatographie éclair (éluant 7/3 heptane/ $\text{Et}_2\text{O}$ ).

35

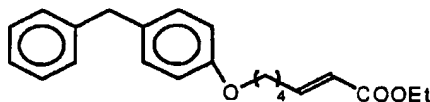
On obtient 4,63 g (17,25 mmol) d'aldéhyde.

40

25

Exemple 89

45



30

A une solution de 3,77 g (1,2 équivalents) de triméthylphosphonoacétate dans 52 ml de THF anhydre, on ajoute à 0°C, 523 mg (1,2 équivalents) de NaH. On agite pendant 15 minutes à 0°C puis on ajoute une

50

55

5

76

solution de 4,63 g (17,25 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 88 dans 20 ml de THF anhydre et on agite pendant 4 heures à température ambiante.

10

On évapore, ajoute de l'eau, extrait à Et<sub>2</sub>O, sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis on évapore. On purifie par chromatographie sur silice (éluant 1/9 Et<sub>2</sub>O/heptane).

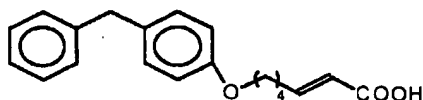
15

On obtient 2,56 g (7,89 mmol) de l'ester désiré.

#### Exemple 90

20

10



25

A 2,56 g (7,9 mmol) de l'ester précédent en solution dans 26 ml de MeOH, on ajoute 16 ml de NaOH N. On chauffe pendant une heure au reflux, acidifie par HCl N, extrait à l'Et<sub>2</sub>O, sèche sur MgSO<sub>4</sub> filtre et concentre.

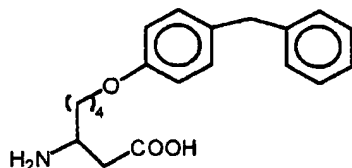
15

On obtient 2,36 g (7,6 mmol) d'acide acrylique désiré.

#### Exemple 91

30

20



35

L'acide précédent est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

40

Fusion : 205°C.

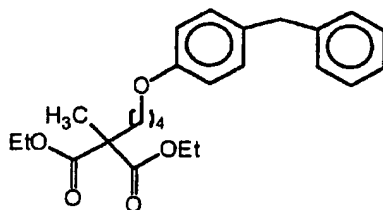
25

La RMN <sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

#### Exemple 92

45

30



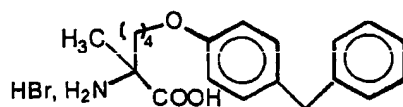
50

55



Le méthyl malonate de diéthyle est alkylé avec le dérivé bromé de l'exemple 7 selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 18.

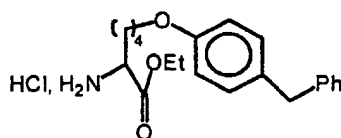
### Exemple 93



Le produit de l'exemple 92 est traité selon la même suite réactionnelle que celle utilisée pour la synthèse de l'exemple 51.

Fusion : 196°C.

### Exemple 94



Le carbamate de l'exemple 38 est hydrogéné selon le même processus que celui décrit pour l'exemple 42 pour conduire à l'exemple 94.

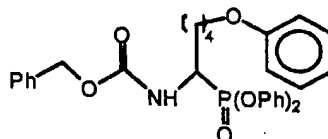
Fusion > 250°C.

5

78

Exemple 95

10

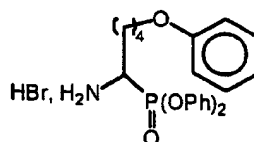


5

15

On utilise le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 66 à ceci près que la diéthyle phosphite est remplacée par la diphénylphosphite.

20

10 Exemple 96

25

15

Le produit de l'exemple précédent, 0,5 g (1 mmol), est agité dans 2 ml HBr/CH<sub>3</sub>COOH à 30 % pendant 2 heures.

30

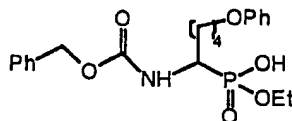
On évapore à sec et triture dans Et<sub>2</sub>O sec jusqu'à la précipitation du sel.

On obtient après filtration et séchage 0,4 g du produit désiré.

20

La RMN<sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

35

Exemple 97

40

25

45

A 1 g (2,22 mmol) de produit de l'exemple 66, on ajoute 0,3 g de NBu<sub>4</sub>Br et 8 ml de NaOH 2N. On agite pendant 2 jours à température ambiante.

On dilue avec de l'eau, lave avec de l'Et<sub>2</sub>O. La phase aqueuse est acidifiée par HCl N puis H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentré. On extrait par Et<sub>2</sub>O, sèche sur MgSO<sub>4</sub> et on évapore. On obtient 0,41 g de produit désiré.

50

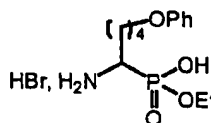
55

5

79

Exemple 98

10



5

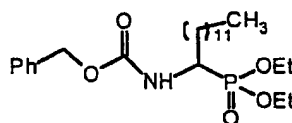
15

Le produit de l'exemple 97 est déprotégé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 96.

Exemple 99

20

10



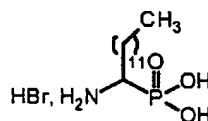
25

15

On utilise le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 66 à ceci près que l'aldéhyde de l'exemple 65 est remplacé par du tridécanal.

Exemple 100

30



20

35

Le produit de l'exemple 99 est déprotégé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 67.

Fusion : 252°C.

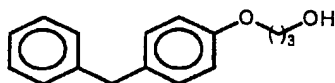
40

La RMN  $^1\text{H}$  est en accord avec la structure chimique.

25

Exemple 101

45



30

50

Dans un erlenmeyer, on introduit successivement 4,4 g (31,67 mmol) de 3-bromo 1-propanol, 4,9 g (26,5 mmol) de 4-

55

5

80

hydroxydiphénylméthane, 11 g (79,59 mmol) de  $K_2CO_3$  en poudre et 45 ml de DMF anhydre.

10

On agite pendant une nuit à température ambiante.

On filtre et reprend le filtrat avec 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau (2 fois 10 ml) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 fois 10 ml), séchée sur  $MgSO_4$ , filtrée et concentrée.

15

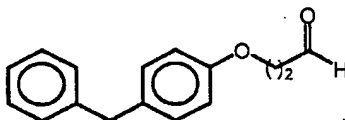
On purifie le résidu par chromatographie éclair sur silice avec le mélange éther éthylique/heptane (50/50). On obtient 5,35 g (22,07 mmol) de produit attendu.

20

### Exemple 102

25

15

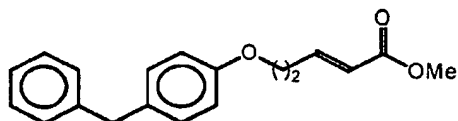


30

L'alcool de l'exemple 101 est oxydé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 88.

### Exemple 103

35



40

A une solution de 3,56 g (14,8 mmol) d'aldéhyde de l'exemple 102 dans 15 ml de THF anhydre, on ajoute successivement 2,97 g (1,1 équivalents) de triméthyl phosphonoacétate et 0,69 g (1,1 équivalents) de lithine. On agite pendant une nuit à température ambiante sous argon. On ajoute 100 ml d'éther éthylique et on lave la phase organique avec de l'eau (2 fois 10 ml) et avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 fois 10 ml). On sèche la phase organique sur tamis moléculaire, on filtre et on concentre. On purifie par chromatographie sur silice (éluant,  $Et_2O$ /heptane 1/9). On obtient 2,27 g (7,66 mmol) de l'ester désiré.

50

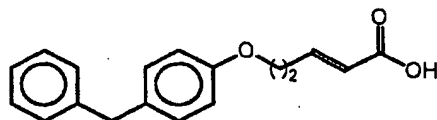
55

5

81

Exemple 104

10



5

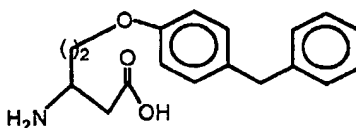
15

L'ester de l'exemple 103 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 90.

Exemple 105

20

10



25

15

L'acide précédent est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

Fusion : 240°C

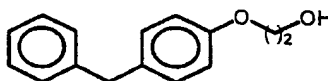
30

La RMN <sup>1</sup>H est en accord avec la structure chimique.

Exemple 106

35

20



40

25

45

30

50

Dans un ballon tricol, on ajoute successivement 10 g (54,28 mmol) de 4-hydroxydiphénylméthane, 1,86 g (0,1 équivalent) de nBu<sub>4</sub>NBr, 7,2 g (1,5 équivalents) d'éthylène carbonate et 100 ml de DMF anhydre. On chauffe à 140°C sous argon pendant 4 heures. On revient à température ambiante, on ajoute 100 ml d'éther éthylique et on lave la phase organique avec de l'eau (3 fois 40 ml) puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl (1 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur tamis moléculaire, filtrée et concentrée. On purifie le résidu par chromatographie éclair sur silice avec un mélange éther-éthylique/heptane (50/50).

On obtient 6,4 g de produit attendu.

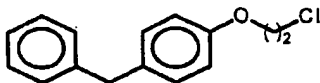
55

5

82

Exemple 107

10



5

15

20

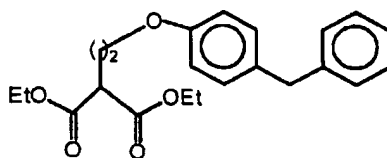
10

A 3,41 g (15 mmol) d'alcool de l'exemple 106, on ajoute, à une température d'environ +5°C, 2,14 g (1,2 équivalents) de SOCl<sub>2</sub> puis 76 mg (1,1 mmol) d'imidazole. On agite 15 minutes à température ambiante puis 4 heures à 100°C. On revient ensuite à température ambiante, on ajoute 20 ml d'eau, on neutralise la phase aqueuse avec du NaHCO<sub>3</sub> et on extrait avec de l'éther éthylique (2 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur tamis moléculaire, filtrée et concentrée. On obtient 3,45 g (13,98 mmol) du dérivé chloré attendu.

25

15 Exemple 108

30



20

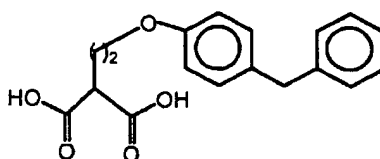
35

Le diester de l'exemple 108 est préparé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 18, mais en partant du dérivé chloré 107.

40

Exemple 109

25



45

Le diester de l'exemple 108 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 59.

30

50

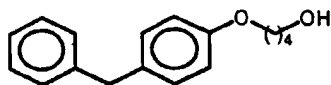
55

5

83

Exemple 110

10



5

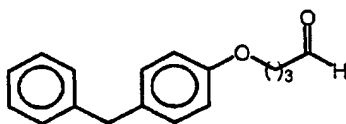
Le diacide de l'exemple 109 est décarboxylé et réduit selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 87.

15

Exemple 111

20

10



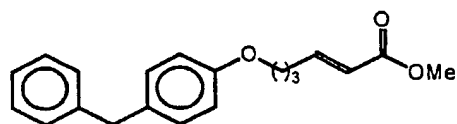
25

L'alcool de l'exemple 110 est oxydé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 88.

15

Exemple 112

30



35

20

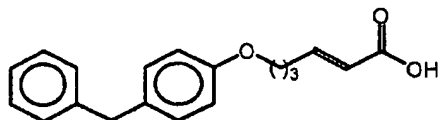
L'aldéhyde de l'exemple 111 est transformé en ester 112 par une réaction de Wittig Horner selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 103.

40

25

Exemple 113

45



30

50

L'ester de l'exemple 112 est saponifié selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 90.

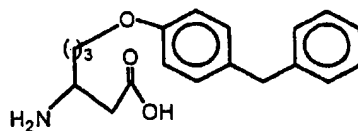
55

5

84

Exemple 114

10



5

15

L'acide 113 est traité selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 61.

Fusion : 226°C

20

10

La RMN  $^1\text{H}$  est en accord avec la structure chimique.

25

30

35

40

45

50

55



5

85

## ACTIVITE BIOLOGIQUE

### Essais biologiques des composés selon l'invention

10

#### 1) Inhibition de l'activité aminopeptidase de la LTA<sub>4</sub> hydrolase recombinante

5

15

Les composés ont été testés en utilisant la LTA<sub>4</sub> hydrolase humaine recombinante (Minami et coll., FEBS Letters, 1988, 229 : 279). La LTA<sub>4</sub> hydrolase exprimée par E. Coli JM109 est purifiée principalement selon Minami et coll. (J. Biol. Chem., 1987, 262: 13873).

20

10

25

15

L'inhibition de l'activité aminopeptidase de l'enzyme est mesurée au moyen d'une méthode fluorimétrique en microplaques 96 puits. L'enzyme recombinante (0,5 µg dans 50 µl de Tris-HCl 50 mM pH 7,4) est préincubée 10 minutes à 37°C en présence d'inhibiteur et de dithiothréitol (DTT, 10<sup>-5</sup>M). Le substrat Alanyl-amido-méthylcoumarine (Ala-AMC, 25 µM -Tris HCl 50 mM, pH 7,4) est ajouté et l'incubation poursuivie 15 minutes à 37°C. La libération d'AMC est mesurée par fluorimétrie.

30

Afin d'évaluer la spécificité des composés selon l'invention, certains d'entre eux ont aussi été testés pour leur capacité à inhiber l'activité de l'aminopeptidase M membranaire (EC 3.4.11.2). Le même test est réalisé avec 0,1 µg d'aminopeptidase M (Pierce, USA).

20

#### 2) Inhibition de la biosynthèse de LTB<sub>4</sub> in vitro

35

40

25

La biosynthèse de LTB<sub>4</sub> est mesurée dans le sang total humain en présence d'inhibiteurs de la LTA<sub>4</sub> hydrolase selon l'invention. Un échantillon de 50 µl de sang prélevé sur héparinate de sodium est préincubé 10 minutes à 37°C en présence d'inhibiteur (Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, DTT 10<sup>-5</sup>M, pH 7,4).

45

30

Le substrat LTA<sub>4</sub> a été préparé extemporanément par hydrolyse alcaline du LTA<sub>4</sub> méthyl ester (Cayman Chemical Co., USA). Après 10 minutes d'incubation en présence de LTA<sub>4</sub> (1 µM dans Tris-HCl 50 mM, NaCl 0,15 M, BSA, 0,5 %, pH 7,4), la réaction est stoppée par dilution au 1/20<sup>ème</sup> dans du tampon phosphate de potassium 0,1M, NaN<sub>2</sub>, 1,5 mM, NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, BSA 0,1 %, pH 7,4 -4°C).

50

Le LTB<sub>4</sub> est dosé par enzymo-immunodosage (Cayman Chemical Co, USA).

55

5

86

### 3) Inhibition de la biosynthèse de LTB<sub>4</sub> ex vivo

10

Les composés inhibiteurs de la LTA<sub>4</sub> hydrolase selon l'invention sont mis en suspension dans la méthylcellulose 1,25 % et administrés aux souris par voie orale à la dose de 10 mg/kg. Trente minutes après, les souris sont sacrifiées et le sang prélevé sur héparinate de lithium. Le sang est alors comme précédemment incubé 10 minutes à 37°C en présence de LTA<sub>4</sub> puis le LTB<sub>4</sub> formé, dosé par enzymo-immunosoréage.

15

20

Les composés de l'invention se sont montrés actifs à faible concentration in vitro (par exemple le Ki du composé 51 était de 32 nM) et à faible dose par voie orale (< 1 mg/kg, voire < 0,1 mg/kg).

25

Les composés selon l'invention, en particulier ceux répondant à l'une des formules (II) et (VI) permettent l'inhibition de la LTA<sub>4</sub> hydrolase in vitro et in vivo. Ils permettent également d'inhiber la biosynthèse de LTB<sub>4</sub>, ce qui en fait des composés intéressants en thérapeutique humaine.

15

Les composés selon l'invention peuvent être administrés notamment par voie orale.

30

Ils présentent une bonne biodisponibilité ainsi qu'une faible toxicité.

35

Les composés selon l'invention, en particulier les composés de type aminophosphonate, possèdent une longue durée d'action.

40

C'est ainsi que ces composés exercent pendant une durée de plus de 24 heures une inhibition totale de l'activité LTA<sub>4</sub> hydrolase sanguine après administration par voie orale à des doses de 1 à 10 mg/kg chez le rat.

45

50

55

25

**Claims**

5

10

15

20

25

30

35

40

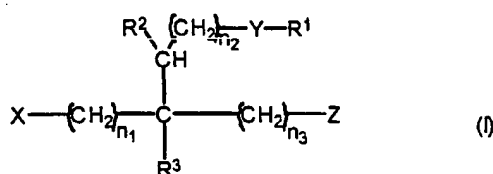
45

50

55

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) suivante :



dans laquelle

— X est choisi parmi les groupes suivants :

i)  $\text{---NH}_2$

ii)  $\text{---N=C} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$

—  $n_1$  et  $n_3$  sont égaux à 0 ou 1, avec  $(n_1+n_3)$  égal à 0 ou 1,

—  $n_2$  varie de 0 à 10

— Y est choisi parmi les groupes suivants :

i)  $\text{---O---}$

ii)  $\text{---CH}_2\text{---}$

iii)  $\text{---S---}$

iv)  $\text{---NH---}$

v)  $\text{---OCH}_2\text{---}$

—  $\text{R}^1$  est choisi parmi les groupes suivants :

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe cycloalkyle

iv) un groupe phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes  $\text{CF}_3$ , alkyle inférieur, alcoxy inférieur,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OPh}$ ,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$  et  $\text{NHCOR}^6$ .

5

88

10

5

15

20

25

15

30

35

20

40

25

45

50

55

v) un groupe  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle

vi) un groupe anthracène

vii)  $-A^2-(CH_2)_{n_4}-A^1$  où $n_4$  varie de 0 à 4. $A^1$  et  $A^2$  sont indépendamment choisis parmi les groupes

suivants :

a) cycloalkyle

b) phényle, non substitué, ou mono ou polysubstitué avec des substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes  $CF_3$ , alkyle inférieur et alcoxy inférieur,

c) 2-, 3- ou 4-pyridyle

d) 2- ou 3-thiényle

e) 2- ou 3-furyle

f) 2-, 3- ou 4-pipéridyle

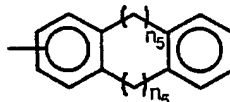
g) cycloalcène

viii) un groupe 2-, 3- ou 4-pyridyle

ix) un groupe 2- ou 3-thiényle

x) un groupe 2- ou 3-furyle

xi)



- Z est choisi parmi les groupes suivants :

i)  $-COOR^7$ ii) 

The structure shows a phosphorus atom (P) double-bonded to an oxygen atom (O) and single-bonded to two OR groups (OR<sup>8</sup> and OR<sup>9</sup>). A bond extends from the phosphorus atom to the left, representing the attachment point to the rest of the molecule.

iii) 

The structure shows a phosphorus atom (P) double-bonded to an oxygen atom (O) and single-bonded to an OR group (OR<sup>8</sup>) and an R<sup>10</sup> group. A bond extends from the phosphorus atom to the left, representing the attachment point to the rest of the molecule.

iv) 

The structure shows a diazo group (N=N) attached to a carbon atom, which is also bonded to a hydrogen atom (H). A bond extends from the carbon atom to the left, representing the attachment point to the rest of the molecule.

v)  $-\text{SO}_3\text{H}$  ;

vi)  $-\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$

vii)  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{11}$

—  $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  sont indépendamment choisis parmi les groupes suivants :

i) un atome d'hydrogène

ii) un groupe alkyle inférieur

iii) un groupe alkyle inférieur substitué par un atome d'halogène

iv) un groupe  $\text{CF}_3$

v) un atome d'halogène

—  $\text{R}^4$  et  $\text{R}^5$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe  $\text{CF}_3$ , un groupe alkyle inférieur, un groupe alcoxy inférieur et un groupe OH.

—  $n_5$  varie de 0 à 2

—  $\text{R}^6$  représente un groupe alkyle inférieur

—  $\text{R}^7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe  $-(\text{CH}_2)_{n_6}-\text{Ph}$ ,  $n_6$  variant de 0 à 4 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe  $\text{CF}_3$ , un alkyle inférieur, un alcoxy inférieur ou un groupe OH.

—  $\text{R}^8$  et  $\text{R}^9$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe phényle, un groupe alkyle inférieur et un groupe acéthythioalkylène inférieur.

—  $\text{R}^{10}$  représente un groupe alkyle inférieur, un groupe  $-(\text{CH}_2)_{n_7}-\text{Ph}$ ,  $n_7$  variant de 1 à 6 et Ph étant un groupe phényle non substitué ou mono ou polysubstitué par un atome d'halogène, un groupe  $\text{CF}_3$ , un alkyl inférieur ou un alcoxy inférieur.

—  $\text{R}^{11}$  représente un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle,

5

90

ainsi que leurs isomères, diastéréoisomères et énantiomères et leurs sels  
thérapeutiquement acceptables,

10

avec comme conditions que :

(α) si Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$  et  $n_1=n_3=0$  et  $\text{R}^2=\text{H}$  et  $\text{R}^1$  est un  
5 groupe iv) de type phényl non substitué, ou mono ou polysubstitué, alors  $n_2$  ne  
peut être égal à 1, et

15

(β) ledit composé n'est pas l'acide α-amino-β-phénoxy-propionique, l'acide 3-  
amino-7-phényl-heptanoïque, l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, l'acide α-  
amino-6-phényl-hexanoïque, ni l'acide α-amino-5-phénoxy-pentanoïque.

20

10 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  
 $\text{R}^2$  et/ou  $\text{R}^3$  représente un atome d'hydrogène.

3. Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que  
 $\text{R}^2$  et  $\text{R}^3$  représentent un atome d'hydrogène.

25

4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  
15  $\text{R}^2$  et/ou  $\text{R}^3$  est différent de l'hydrogène.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4,  
caractérisés en ce que  $n_1$  et  $n_3$  sont égaux à 0.

30

6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4,  
caractérisés en ce que  $n_1$  ou  $n_3$  est différent de 0.

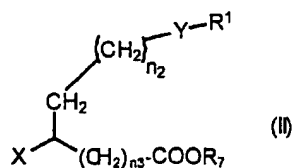
20 7. Composés selon l'une des revendications 1 à 6,  
caractérisés en ce que X représente  $\text{NH}_2$ .

35

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 7,  
caractérisés en ce que X représente  $\text{NH}_2$  et/ou Z représente  $\text{COOH}$ .

40

9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8,  
25 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (II) suivante :



45

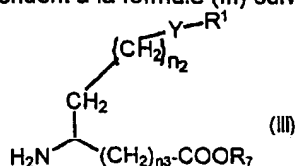
30

X,  $n_2$ ,  $n_3$ , Y,  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^7$  ont la signification donnée à la revendication 1.

50

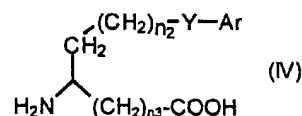
55

10. Composés selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (III) suivante :



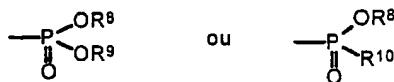
Y,  $n_2$ ,  $n_3$ , et  $R^1$  ont la signification indiquée à la revendication 1.

11. Composés selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IV) suivante :



où Y,  $n_2$  et  $n_3$  ont la signification donnée précédemment et Ar symbolise le groupe  $R^1$  représentant un groupe phényle (v) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1 ou  $R^1$  représentant un groupe (vii)  $\text{---A}^2\text{---(CH}_2\text{)}_{n_4}\text{---A}^1$ ,  $A^2$  étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1.

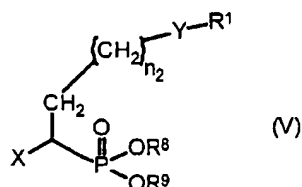
12. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que X représente  $\text{NH}_2$  et/ou Z représente



$R^8$ ,  $R^9$  étant un atome d'hydrogène et  $R^{10}$  ayant la signification donnée à la revendication 1.

13. Composés selon la revendication 14, caractérisés en ce que X représente  $\text{NH}_2$  et Z représente  $\text{---PO(OH)}_2$ .

14. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 ou 13, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) suivante :





5

92

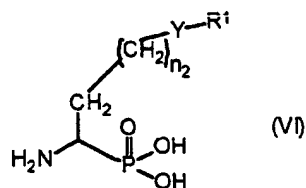
X,  $n_2$ , Y,  $R^1$ ,  $R^8$  et  $R^9$  ont la signification donnée à la revendication 1.

10

15. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 12 à 14, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VI) suivante :

5

15



20

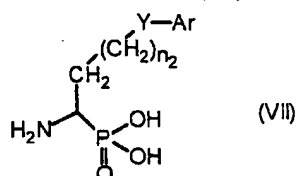
10

Y,  $n_2$  et  $R^1$  ont la signification indiquée à la revendication 1.

16. Composés selon l'une des revendications 1 à 7 et 12 à 15, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VII) suivante :

25

15



30

où Y et  $n_2$  sont tels que définis précédemment, et Ar symbolise  $R^1$  représentant un groupe phényle iv) éventuellement substitué tel que défini à la revendication 1 ou  $R^1$  représentant un groupe vii)  $-A^2-(CH_2)_{n4}-A^1$ ,  $A^2$  étant un groupe phényle (b) éventuellement substitué tel que défini en revendication 1.

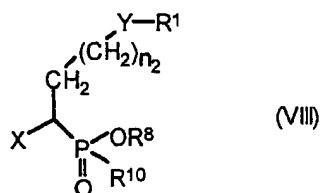
20

35

17. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (VIII) suivante :

40

25



45

où X, Y,  $n_2$ ,  $R^1$ ,  $R^8$  et  $R^{10}$  ont la signification indiquée à la revendication 1.

30

50

18. Composés selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisés en ce que  $n_2$  varie de 2 à 5.

55

5

93

19. Composés selon la revendication 18, caractérisés en ce que  $n_2$  est égal à 3.

10

20. Composés selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène.

5

21. Composés selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisés en ce que Y représente  $-\text{CH}_2-$ .

15

22. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un groupe phényle non substitué.

20

23. Composés selon l'une des revendications 1 à 10 et 18 à 21 et 31, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un groupe phényle mono- ou polysubstitué par un groupe choisi parmi les groupes alkyle inférieur, alcoxy inférieur, OPh et  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , de préférence OPh.

25

24. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un motif  $-\text{A}^2-(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{A}^1$ .

15

25. Composés selon la revendication 24, caractérisés en ce que  $\text{A}^2$  représente un groupe phényle, de préférence non substitué.

30

26. Composés selon l'une des revendications 24 et 25, caractérisés en ce que  $n_4$  est égal à 0 ou 1.

35

27. Composés selon l'une des revendications 1 à 13, 21 à 29 et 24 à 26, caractérisés en ce que  $\text{A}^1$  est un groupe phényle, cycloalkyle ou cycloalcène.

40

28. Composés selon l'une des revendications 24 à 27, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un groupe phényle substitué par un groupe Ph,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2$ -cycloalkyle ou  $\text{CH}_2$ -cycloalcène, de préférence  $\text{CH}_2\text{Ph}$  ou  $\text{CH}_2$ -cycloalkyle.

25

29. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 à 21 et 34 à 36, caractérisés en ce que  $\text{A}^1$  est un groupe phényle.

45

30. Composés selon l'une des revendications 24 à 26 et 29, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un groupe phényle substitué par un groupe Ph ou  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , de préférence  $\text{CH}_2\text{Ph}$ .

30

31. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

50

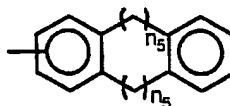
55

5

94

32. Composés selon l'une des revendications 1 à 21, caractérisés en ce que R<sup>1</sup> représente

10



5

n<sub>5</sub> étant tel que défini à la revendication 1.

15

33. Composés selon l'une des revendications 1 à 11 et 18 à 32, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

20

10

1) Chlorhydrate de la -(S)-O-4-benzyl phénoxy sérine

2) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 benzyl phénoxy) hexanoïque

3) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4 benzyl phénoxy) pentanoïque

25

15

4) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-5-(4-phénoxy-phénoxy) pentanoïque

5) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy) heptanoïque

30

6) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phényl-phénoxy)-hexanoïque

20

7) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-hexyloxy-phénoxy)-hexanoïque

35

8) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-8-(4-benzyl-phénoxy)-octanoïque

9) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4-phénoxy-phénoxy)-hexanoïque

40

25

10) Acide 2-(RS)-aminométhyl-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque

16) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-6-(4 cyclohexylméthyl-phénoxy)-hexanoïque

45

17) Acide 3-(RS)-amino-7-(4-benzyl-phénoxy)-heptanoïque

30

18) Bromhydrate de l'acide 2-(RS)-amino-2-méthyl-6(4-benzyl-phénoxy)hexanoïque.

50

20) Acide 3-(RS)-amino-5-(4-benzyl-phénoxy)-pentanoïque

55

5

95

21) Acide 3-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)-hexanoïque

34. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 12 à 32,

10

caractérisés en ce qu'ils sont choisis par :

11) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(phénoxy)-pentyl-

5 phosphonique

12) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-6-(phénoxy)-hexyl-

15

phosphonique

13) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-5-(4-benzyl-

phénoxy)-pentyl-phosphonique

20

10 14) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-4-(phénoxy)-butyl-phosphonique

15) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-7-(phénoxy)-heptyl-

phosphonique.

25

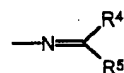
19) Bromhydrate de l'acide 1-(RS)-amino-tridécanyl

15 phosphonique.

35. Composés selon l'une des revendications 1 à 6, à 10, 12,

30

14, 17 à 32, caractérisés en ce que X représente



20

R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> ayant la signification donnée à la revendication 1.

35

36. Composés selon l'une des revendications 1 à 7, 17 à 32 et 35, caractérisés en ce que R<sup>7</sup> est différent de l'hydrogène.

40

37. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 12, 14, 17 à 32 ou 35, caractérisés en ce que R<sup>8</sup> et/ou R<sup>9</sup> sont indépendants et différents de l'hydrogène.

25

38. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, 17 à 32 ou 35, caractérisés en ce que R<sup>8</sup> et/ou R<sup>10</sup> sont indépendants et R<sup>8</sup> différent de l'hydrogène.

45

39. Composés selon l'une quelconque des revendications 35 à 38, caractérisés en qu'ils sont choisis parmi

30

50

22) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-7-(4 benzyl phénoxy) heptanoate d'éthyle

55

5

96

23) chlorhydrate du 2-(RS)-amino-6-(4-benzyl-phénoxy)  
hexanoate d'éthyle

10

24) bromhydrate du diphenyl 1-amino-5-phénoxy-pentyl-  
phosphonate

5

25) bromhydrate de l'éthyl-hydrogène-1-amino-5 phénoxy-  
pentyl-phosphonate.

15

40. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle  
comprend à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un  
composé selon l'une des revendications 1 à 39, en combinaison avec un  
véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

20

10

41. Médicament agissant comme inhibiteur de l'activité de la  
LTA<sub>4</sub> hydrolase, caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un  
composé selon l'une des revendications 1 à 39.

25

42. Médicament destiné à un traitement anti-inflammatoire,  
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon  
l'une des revendications 1 à 39.

15

15

43. Médicament destiné à un traitement anti-arthritique,  
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon  
l'une des revendications 1 à 39.

30

30

44. Médicament destiné à un traitement anti-psoriasique,  
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon  
l'une des revendications 1 à 39.

35

20

45. Médicament destiné à un traitement hépato-protecteur,  
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon  
l'une des revendications 1 à 39.

40

25

46. Médicament destiné à un traitement antimitotique,  
caractérisé en ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon  
l'une des revendications 1 à 39.

45

47. Médicament destiné au traitement d'une surproduction de  
LTB<sub>4</sub>, induite notamment par des inhibiteurs de cyclooxygénase, caractérisé en  
ce qu'il comprend, à titre de principe actif, un composé selon l'une des  
revendications 1 à 39.

50

30

55

5

97

48. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à inhiber l'activité de la  $\text{LTA}_4$  hydrolase.

49. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-inflammatoire.

50. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-arthritique.

51. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement anti-psoriasique.

55

5

98

10

15

52. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement hépato-protecteur.

20

25

30

35

40

45

50

55

53. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné à un traitement antimitotique.

54. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 39, d'un composé de formule (I) où Z est un groupement de type  $\text{COOR}^7$ ,  $n_1=n_3=\text{O}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ,  $\text{R}^1$  est un groupe iv) de type phényl non substitué ou mono ou polysubstitué et  $n_2=1$ , de l'acide  $\alpha$ -amino- $\beta$ -phénoxy-propionique, de l'acide 3-amino-7-phényl-heptanoïque, de l'acide 3-amino-6-phénoxy-hexanoïque, de l'acide  $\alpha$ -amino-6-phényl-hexanoïque, ou de l'acide  $\alpha$ -amino-5-phénoxy-pentanoïque, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une surproduction de  $\text{LTB}_4$  induite notamment par un inhibiteur de cyclooxygénase.

55. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre de principe actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 52 et une quantité thérapeutiquement efficace d'un inhibiteur de cyclooxygénase, éventuellement en combinaison avec un véhicule ou excipient physiologiquement acceptable.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 00/00876

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07C229/12 C07F9/38 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A61K C07F A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 Apr11 1998 (1998-04-30) claims; example 1	1-4, 6-11, 40, 55
A	US 4 071 552 A (LALIBERTE REAL ET AL) 31 January 1978 (1978-01-31) column 3, line 56 -column 60; examples -/-	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 May 2000		08/06/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-9016		Authorized officer Sánchez García, J.M.

1

Form PCT/ISA/E10 (second sheet) (July 1999)

page 1 of 3



Inter national Application No  
PCT/FR 00/00876

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 00/00876

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AMBLARD, MURIEL ET AL: "Synthesis and biological evaluation of cholecystokinin analogs in which the Asp-Phe-NH <sub>2</sub> moiety has been replaced by a 3-amino-7-phenylheptanoic acid or a 3-amino-6-(phenyloxy)hexanoic acid" J. MED. CHEM. (1993), 36(20), 3021-8, XP000876721 page 3022	1-55
A	WO 98 40364 A (MIYASHIRO JULIE M ;SEARLE & CO (US); CHEN BARBARA B (US); CHEN HEL) 17 September 1998 (1998-09-17) cited in the application claims; examples	1-55
A	WO 94 00420 A (SCRIPPS RESEARCH INST) 6 January 1994 (1994-01-06) cited in the application claims; examples	1-55

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 00/00876

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9817627	A	30-04-1998	AU 4669797 A BR 9712651 A EP 0937032 A HR 970560 A	15-05-1998 26-10-1999 25-08-1999 31-08-1998
US 4071552	A	31-01-1978	US 4131745 A US 4118511 A	26-12-1978 03-10-1978
WO 9840364	A	17-09-1998	US 5925654 A AU 6673198 A EP 0970060 A	20-07-1999 29-09-1998 12-01-2000
WO 9400420	A	06-01-1994	US 5455271 A AU 4641893 A	03-10-1995 24-01-1994

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 00/00876

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07C229/12 C07F9/38 A61P29/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C A61K C07F A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 17627 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 30 avril 1998 (1998-04-30) revendications; exemple 1	1-4, 6-11,40, 55
A	US 4 071 552 A (LALIBERTE REAL ET AL) 31 janvier 1978 (1978-01-31) colonne 3, ligne 56 -colonne 60; exemples -/-	1-55
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  30 mai 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  08/06/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2540, Tx. 31 651 epo nl, Fac. (+31-70) 340-3018		Fonctionnaire autorisé  Sánchez García, J.M.

1

Dem. Internationale No  
PCT/FR 00/00876

1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. internationale No  
PCT/FR 00/00876

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>AMBLARD, MURIEL ET AL: "Synthesis and biological evaluation of cholecystokinin analogs in which the Asp-Phe-NH<sub>2</sub> moiety has been replaced by a 3-amino-7-phenylheptanoic acid or a 3-amino-6-(phenyloxy)hexanoic acid" J. MED. CHEM. (1993), 36(20), 3021-8, XP000876721 page 3022</p>	1-55
A	<p>WO 98 40364 A (MIYASHIRO JULIE M ; SEARLE &amp; CO (US); CHEN BARBARA B (US); CHEN HEL) 17 septembre 1998 (1998-09-17) cité dans la demande revendications; exemples</p>	1-55
A	<p>WO 94 00420 A (SCRIPPS RESEARCH INST) 6 janvier 1994 (1994-01-06) cité dans la demande revendications; exemples</p>	1-55

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Date internationale No

PCT/FR 00/00876

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9817627 A	30-04-1998	AU 4669797 A	15-05-1998
		BR 9712651 A	26-10-1999
		EP 0937032 A	25-08-1999
		HR 970560 A	31-08-1998
US 4071552 A	31-01-1978	US 4131745 A	26-12-1978
		US 4118511 A	03-10-1978
WO 9840364 A	17-09-1998	US 5925654 A	20-07-1999
		AU 6673198 A	29-09-1998
		EP 0970060 A	12-01-2000
WO 9400420 A	06-01-1994	US 5455271 A	03-10-1995
		AU 4641893 A	24-01-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**